TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

P. MENETRIER

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOPITAL TENON

PARIS
MASSON ET CIE, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN (VIe)

—

1911

TITRES ET SERVICES

Externe des hôpitaux de Paris (1879).
Interne des hôpitaux de Paris (1882).
Docteur en médecine (1887).
Chef des travaux chimiques de la clinique médicale de la Pitié, 1er janvier 1888.
Chef des travaux anatomiques de la clinique médicale de la Pitié, 1er novembre 1888.
Chef de clinique médicale de la Faculté de Paris, 1er novembre 1890.
Agrégé de la Faculté de médecine de Paris (1892).
Médecin du bureau central des hôpitaux de Paris (1894).
Médecin chef de service à la Maison municipale de Santé (1897).
Médecin chef de service à l'hôpital Tenon (1899).

Lauréat (prix Godard) de la Société anatomique (1888).
Membre de l'ex-Société clinique de Paris.
Membre honoraire de la société anatomique de Paris.
Membre de la Société médicale des hôpitaux de Paris.
Membre de la Société française d'histoire de la médecine.
Membre de la Société de radiologie médicale de Paris.
Membre de l'association française pour l'étude du cancer.

ENSEIGNEMENT

Conférence de Propédeutique (1896-97). — Il s'agissait là d'un enseignement nouveau, fait pour la première fois à la Faculté de Paris. Dans un rapport adressé au Doyen de la Faculté, je lui en rendis compte de la manière suivante : « Suivant en cela les conseils de M. le professeur Bouchard, j'ai exposé dans ces leçons, en me mettant autant que possible à la portée d'auditeurs encore complètement ignorants des sciences médicales et notamment de l'anatomie et de la physiologie, les parties de la pathologie générale concernant les causes des maladies, leur mode d'action sur l'organisme, la physiologie pathologique des symptômes et accidents morbides, et les processus morbides communs, et passant en revue au fur et à mesure et comme exemples, les maladies les plus fréquentes, celles que chaque étudiant a le plus de chances de rencontrer à sa première visite à l'hôpital. Je me suis efforcé d'enseigner ainsi aux élèves la théorie générale de la médecine, et ai laissé complètement de côté l'exposé des méthodes techniques d'exploration dont l'enseignement ne peut se faire utilement qu'à l'hôpital.

Conférence de pathologie interne (1897-1898). Sur les maladies du tube digestif.

Cours d'histoire de la Médecine et de la Chirurgie. 2e semestre 1899, en remplacement du professeur Laboulbène. Exposé général de l'histoire médicale depuis les origines jusqu'à la découverte de la circulation.

Conférence de pathologie interne (1900-1901). Sur les maladies de l'appareil respiratoire.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

AVEC LEURS INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

1884

1. Affection mitrale. Caillots fibrineux intra-cardiaques. Infarctus pulmonaires dont l'un gangréneux. *Bull. Soc. Anat.*, 15 février 1884.

2. Cyanose congénitale. Mort à l'âge de 16 ans. Rétrécissement de l'artère pulmonaire. Communication des deux ventricules et des deux oreillettes. *Bull. Soc. Anat.*, 21 mars 1884.

3. Tumeur polypiforme de l'intestin grêle. *Bull. Soc. Anat.*, 21 mars 1884.

4. Observation de tuberculose urinaire avec constatation des bacilles de Koch dans l'urine. *In* De la recherche du bacille de la tuberculose dans les produits autres que ceux de l'expectoration. Aguet, *Th. de Paris*, 1884.

1885

5. Syphilis. Accidents cérébraux au début de la période secondaire (deux mois après l'apparition du chancre). Hémiplégie droite. Traitement spécifique. Guérison. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1885.

6. Maux perforants palmaires sur un sujet affecté de tabes syphilitique. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1885.

7. Étude sur un cas d'adénomes sébacés de la face et du cuir chevelu, (avec planche en lithographie). (En collaboration avec M. Balzer). *Archives de physiologie normale et pathologique*, 30 septembre 1885.

8. Kystes multiloculaires des ovaires. Généralisation. Productions secondaires dans l'estomac, le péritoine et la plèvre. Pleurésie hémorragique. Mort. Autopsie. *Bull. de la Société clinique*, décembre 1885, *France médicale*, 12 et 14 janvier 1886.

1886

9. Rein diphthéritique. Pyélite pseudo-membraneuse. *Bull. Soc. Anat.*, 22 janvier 1886.

10. Arrêt de développement du rein. *Bull. Soc. Anat.*, 22 janvier 1886.

11. Cancer primitif du poumon. Produits secondaires dans les ganglions, les plèvres, la colonne vertébrale, le foie, la rate et les capsules surrénales. *Bull. Soc. Anat.*, 26 février 1886.

12. Cancer primitif du foie développé au pourtour de la vésicule biliaire et avec envahissement de celle-ci. Productions secondaires du péritoine pariétal et viscéral. *Bull. Soc. Anat.*, 4 juin 1886.

13. Ulcérations tuberculeuses du vagin et de la vessie. *Bull. Soc. Anat.*, 18 juin 1886.

14. Cancer primitif du poumon. *Bull. Soc. Anat.*, 12 novembre 1886.

15. Polyadénomes gastriques et cancer de l'estomac. *Bull. Soc. Anat.*, 17 décembre 1886.

16. Examen histologique d'un cas de sarcomatose cutanée. *In* De la sarcomatose cutanée. Perrin. *Th. de Paris*, 1886.

17. Examen histologique d'un cas de symphyse cardiaque. *In* Morel-Lavallée. Contribution à l'étude de la symphyse cardiaque. *Th. de Paris*, 1886.

18. Dilatation des bronches avec hémoptysies. *In* Dejean. Des hémoptysies non tuberculeuses de la dilatation des bronches. *Th. de Paris*, 1886.

1887

19. Grippe et pneumonie en 1886. In-8° 205 pages. 22 tracés de température. *Th. de Paris*, 1887.

20. Hypertrophie circonscrite de la muqueuse gastrique. Polyadénomes en nappe (1 figure). *Bull. Soc. Anat.*, 28 janvier 1887.

21. Note sur les altérations du réseau élastique de la peau au niveau des vergetures. (En collaboration avec M. Troisier). *C. R. Soc. de Biologie*, 5 nov. 1887.

22. Deux cas de dégénérescence amyloïde de l'estomac. *In* Marfan. Troubles et lésions gastriques dans la phtisie pulmonaire. *Th. de Paris*, 1887.

1888

23. Des polyadénomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. (1 figure dans le texte et 1 planche lithographiée.) *Archives de physiologie normale et pathologique*, janvier et février 1888.

24. Cancer de l'estomac. Sac herniaire déshabité pris pour un ganglion cancéreux. *In* Belin. Adénopathies externes à distance dans le cancer viscéral. *Th. de Paris*, 1888.

25. Cancer primitif du pancréas avec cirrhose. Cancer secondaire des ganglions mésentériques, du péritoine, des ovaires, de l'intestin, de la vésicule biliaire et du foie. *In* Hanot et Gilbert. *Études sur les maladies du foie*. Paris, 1888.

26. Cancer primitif du corps de l'utérus. Cancer secondaire des ganglions mésentériques, du péritoine, des ovaires, de l'intestin, de la vésicule biliaire et du foie. *Ibid*.

27. Cancer primitif du testicule. Ablation. Cancer secondaire des poumons, des ganglions mésentériques, iliaques et inguinaux, des veines iliaques, du pancréas, du duodénum, des reins et du foie. *Ibid.*

1889

28. Histologie des vergetures (2 figures). (En collaboration avec M. Troisier). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1er janvier 1889.

29. Salpingites suppurées. *Bull. Soc. Anat.*, 12 juillet 1889.

30. Endométrite et salpingites tuberculeuses. *Bull. Soc. Anat.*, 12 juillet 1889.

31. Thrombose de la branche gauche de l'artère pulmonaire chez un phtisique. *Bull. Soc. Anat.*, 22 novembre 1889.

32. Thrombose de la branche gauche de l'artère pulmonaire. Examen histologique. *Bull. Soc. Anat.*, 20 décembre 1889.

1890

33. Des anévrysmes et des lésions vasculaires tuberculeuses spécifiques dans les cavernes de la phtisie pulmonaire chronique (16 figures). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, janvier 1890.

34. Des déterminations pneumococciques pulmonaires sans pneumonie. Bronchite capillaire à pneumocoque chez les phtisiques. (En collaboration avec M. Duflocq). *Archives générales de médecine*, 1890.

35. Recherches bactériologiques sur la grippe. Complications pulmonaires et infections pneumococciques. *In* Jaccoud. *Leçons cliniques*, etc. *Communication à l'Académie de médecine*, 11 février 1890.

36. Recherches bactériologiques sur l'inflammation pneumococcique du sinus frontal. *In* Jaccoud. *Leçons cliniques*, février 1890.

37. Recherches bactériologiques sur l'orchite typhique. *In* Jaccoud. *Leçons clin.*, déc. 1890, *In* Pein. Sur l'action pyogénique du bacille typhique. *Th. de Paris*, 1891.

1891

38. Infection hépatique secondaire à streptocoques chez uñ phtisique. (En collaboration avec M. Thiroloix). *Bull. Soc. Anat.*, 30 janvier 1891.

39. Ulcère tuberculeux des lèvres (2 figures). En collaboration avec M. Troisier. Études expérimentales et cliniques sur la tuberculose. *Paris*, 1891.

40. Recherches bactériologiques sur l'angine pseudo-membraneuse à pneumocoques. *In* Jaccoud. *Leçons cliniques* et *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, mars 1891.

41. Recherches bactériologiques sur l'endocardite végétante de l'érysipèle de la face. *In* Jaccoud. *Leçons cliniques*, novembre 1891.

1892

42. Péricardite purulente à pneumocoques consécutive à dilatation bronchique, et infection secondaire des bronches par le pneumocoque. (En collaboration avec M. Pineau). *Bull. Soc. Anat.*, 16 décembre 1896.

43. Examen bactériologique d'une pleurésie purulente à pneumocoques et coli-bacille. *In* Dumontpallier. Observation de pneumonie compliquée de pleurésie purulente interlobaire. *Acad. de méd.*, 21 mars 1892, et *Gazette des hôpitaux*, 24 mars 1892.

44. Envahissement des organes par le bacterium coli. *In* Macaigne. Le bacterium coli commune. Son rôle dans la pathologie. *Th. de Paris*, 1892.

45. Urémie. Infection intestinale à bacterium coli. *Ibid.*

46. Entérite cholériforme à bacterium coli. *Ibid.*

47. Entérite subaiguë fébrile à bacterium coli. *Ibid.*

48. Ictère grave à bacterium coli. *Ibid.*

49. Endaortite végétante, à bacterium coli. *Ibid.*

1893

50. Observation de piqûre avec une pipette contenant du pus à streptocoques. Érysipèle du doigt avec lymphangite et engorgement ganglionnaire terminé par résolution. *In* Achalme. Considérations pathogéniques et anatomo-pathologiques sur l'érysipèle. *Th. de Paris*, 1892.

1895

51. Article Morve (1 figure). *Traité de médecine et de thérapeutique* de Brouardel et Gilbert. Tome II, Paris, Baillière. 1895.

52. Article Charbon (1 figure). *Ibid.*

53. Article Rage. *Ibid.*

54. Article Actinomycose (1 figure). *Ibid.*

55. Trois observations d'anévrysmes de Rasmussen rompus dans les cavernes de phtisiques. *In* Jay. Des anévrysmes dans les cavernes de la phtisie pulmonaire. Anévrysmes de Rasmussen. *Th. de Paris*, 1895.

1896

56. Sur l'aphasie urémique. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 27 mars 1896.

57. Sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Bull. Soc. med. hôp.*, 24 juillet 1896.

58. Hémorragie mortelle par rupture de varices œsophagiennes dans la cirrhose atrophique. Thrombose de la branche gauche de la veine porte. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 4 décembre 1896.

59. Fièvre typhoïde compliquée de pleurésie droite. Réaction agglutinative du sérum sanguin. Pas de réaction agglutinative du sérum de l'épanchement. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 4 décembre 1896.

1897

60. Tumeur à myéloplaxes de l'omoplate. En collaboration avec M. Dartigues. *Bull. Soc. Anat.*, 17 décembre 1897.

1898

61. Épithélioma lobulé du cuir chevelu survenu sur une loupe. En collaboration avec M. Péraire. *Bull. Soc. Anat.*, 18 février 1898.

62. Érysipèle de la face produit par inoculation du pus d'une pleurésie purulente à streptocoques. *Bull. Soc. méd. hôp.* 8 juillet 1898.

63. Tumeur solide de l'ovaire gauche. Examen histologique. En collaboration avec M. Dartigues. *Bull. Soc. Anat.*, 18 novembre 1898.

1899

64. Sur le diagnostic du cancer du poumon par l'examen des crachats. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 13 janvier 1899.

65. Parotidite à pneumocoques. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 12 décembre 1899.

66. Les tumeurs (32 figures). *In, Traité de pathologie générale de Bouchard*. Tome III. *Paris*, Masson, 1899.

67. Observation de fièvre typhoïde précédée de grippe. *In* Sabatier. Contribution à l'étude des rapports de la grippe et de la fièvre typhoïde. *Th. de Paris*, 1899.

68. Examen histologique de muqueuse gastrique dans un cas d'estomac biloculaire. *In* Guillemot. L'estomac biloculaire. *Th. de Paris*, 1899.

1900

69. Tétanos traumatique à évolution subaiguë, injections sous-cutanées de sérum antitoxique. Guérison. (En collaboration avec M. Oppenheim). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 19 janvier 1900.

70. Accidents méningitiques chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire chronique. Apparition brusque d'une phlegmatia du membre inférieur gauche, coïncidant avec la disparition complète des symptômes de méningite. (*Bull. Soc. méd. des hôp.*, 19 janvier 1900).

71. Sur les fonctions rénales dans les états urémiques. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 2 février 1900.

72. Maladie d'Addison à évolution suraiguë. Symptômes addisoniens peu marqués. Mort rapide par infection angineuse. (Collaborateur, M. Oppenheim). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 30 mars 1900.

73. Un cas de rage humaine. (Collaborateur, M. Oppenheim). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 11 mai 1900.

74. Sur la fièvre typhoïde consécutive à la grippe (avec un tracé de température). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 8 juin 1900.

75. Foie syphilitique. Gommes et cirrhose avec hypersplénomégalie. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 22 juin 1900.

76. De la péritonite primitive à pneumocoques chez l'adulte. Collaborateur, M. Legroux. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 15 juillet 1900.

77. Des rapports des adénomes avec l'ulcère simple et le cancer de l'estomac et du duodénum, et de l'origine irritative du cancer (2 figures). XIIIe *Congrès international de médecine. Section de pathologie générale et de pathologie expérimentale*. Paris, 1900.

1901

78. Péritonite à pneumocoques chez l'adulte. Collaborateur, M. Aubertin. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 21 juin 1901.

79. Sur le cancer primitif des bronches. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 28 juin 1901.

80. Laryngite aigue phlegmoneuse à entérocoques (avec tracé de température). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 12 juillet 1901.

81. Cancer du poumon et de la plèvre (7 figures). *In*, *Traité de médecine et de thérapeutique*, tome VIII, Paris, Baillière, août 1901.

82. Abcès iliaque consécutif à une appendicite ancienne ayant déterminé la formation d'une cavité close avec migration anormale du pus formé dans cette cavité. (Collaborateur, M. Hébert). *Bull. Soc. Anat.*, 29 nov. 1901.

1902

83. Infection pneumococcique généralisée (endocardite végétante, méningite cérébrospinale, infarctus du poumon, de la rate et du rein), ayant eu pour point de départ une bronchopneumonie développée dans un poumon atteint de sclérose pleuro-pulmonaire ancienne. (Collaborateur, M. Aubertin). *Bull. Soc. Anat.*, 31 janvier 1902, et *Gazette des hôp.*, 3 mars 1902.

84. Méningite cérébro-spinale primitive à pneumocoques. Collaborateur, M. Aubertin. *Bull. Soc. Anat.*, 18 avril 1902.

85. Gros rein polykystique chez l'adulte. (Collaborateur, M. Aubertin). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 15 avril 1902.

86. Corps étrangers (fibroïdes) libres dans le péricarde. (Collaborateur, MM. Duflocq et Voisin). *Bull. Soc méd. hôp.*, 25 avril 1902.

87. Cancer de l'estomac à forme anémique. Collaborateur, M. Aubertin. *Arch. gén. de méd.*, juin 1902.

88. Cancer de l'estomac, du canal thoracique et des ganglions sus-claviculaires gauches; épanchements chyliformes des séreuses et généralisation cancéreuse par voie lymphatique rétrograde. (Collaborateur, M. Gauckler). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 31 octobre 1902.

89. Observation de cancer du canal thoracique. *In* Goyard. La valeur clinique des adénopathies à distance dans les néoplasmes de l'estomac. *Th. de Paris*, 1902.

90. Observation de tuberculose ganglionnaire avec adénopathies multiples, sus-claviculaires, axillaires, inguinales et viscérales, et troubles digestifs simulant le cancer de l'estomac. *Ibid.*

1903

91. Deux cas de maladie osseuse de Paget, avec examen anatomique. (Collaborateur, M. Gauckler). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 29 mai 1903.

92. Observations de maladie osseuse de Paget, avec photographie et radiographies. *In* Negellen. La maladie osseuse de Paget. *Th. de Paris*, 1903.

93. La stéatose hépatique aiguë dans l'appendicite et l'ictère grave appendiculaire. (Collaborateur, M. Aubertin). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 30 octobre 1903.

94. Sur l'appendicite larvée et les troubles menstruels. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 27 mars 1903.

95. Cancer de l'appendice. (Collaborateur, M. Lejars). *Bull. Soc. de Chirurgie*, 1903.

96. Lésions du rein et de l'estomac dans le saturnisme. *In* Meillère. Le saturnisme, étude historique, physiologique, clinique et prophylactique. *Th. de Paris*, 1903, et *Tribune médicale*, 1903.

1904

97. Sur l'anémie pernicieuse. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 29 janvier, 1904.

98. Encéphalopathie saturnine et hypertension artérielle. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 12 février 1904.

99. Note sur les rapports des adénomes des capsules surrénales avec la néphrite interstitielle atrophique. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 19 février 1904.

100. L'hémoglobine musculaire dans les états anémiques (collaborateur M. Aubertin). *Soc. de biologie*, juin 1904. *Tribune médicale*, 4 juin 1904.

101. Polynévrite blennorragique terminée par la mort. Examen anatomique du système nerveux. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 17 juin 1904.

102. Un cas de kyste du cervelet (collaborateur M. Gauckler). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 8 juillet 1904.

103. Diverticules de l'appendice et appendicite diverticulaire (collaborateur, M. Lejars). *Revue de chirurgie*, 10 octobre 1904 (4 figures).

104. Lésions du rein dans un cas d'anurie au cours d'une néphrite interstitielle (collaborateur, M. Bloch). *Bull. Soc. Anat.*, 18 nov. 1904. *Tribune médicale*, 3 décembre 1904.

105. Pneumococcie pseudo-membraneuse bronchopulmonaire chez un enfant de deux ans. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 9 décembre 1904.

1905

106. Syndrome de Weber produit par une tumeur du lobe temporal (collaborateur, M. Bloch). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 13 janvier 1904.

107. Foie gras appendiculaire chez un enfant (collaborateur, M. Aubertin). *Bull. Soc. Anat.*, 20 janvier 1904.

108. Foie toxique appendiculaire (collaborateur, M. Aubertin). *Bull. Soc. Anat.*, 10 février 1904.

109. Sur les effets de la décapsulation du rein dans les néphrites. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 10 février 1905.

110. Un cas de sclérodermie diffuse. Amélioration considérable par le traitement thyroïdien (collaborateur, M. Bloch). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 17 février 1905. *Tribune médicale*, février 1905 (4 fig.).

111. Sur la grippe. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 24 février 1905.

112. Sur la grippe. *Ibid*, 10 mars 1905.

113. Anémie pernicieuse et opothérapie médullaire (collaborateurs, MM. Aubertin et Bloch). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 7 avril 1905.

114. Méningisme et puérilisme mental chez une hystérique à l'occasion d'une grippe (collaborateur, M. Bloch. *Bull. Soc. méd. hôp* , 14 avril 1905.

115. Sur un cas de méningite tuberculeuse terminée par guérison. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 12 mai 1905.

116. Maladie osseuse de Paget et syphilis (collaborateur, M. Rubens-Duval). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 26 mai 1905.

117. Rein polykystique, hypertrophie cardiaque, hypertension vasculaire et hyperplasie surrénale (collaborateur, M. Bloch. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 9 juin 1905).

118. Sclérodermie diffuse. Traitement thyroïdien. Guérison. Présentation de la malade. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 30 juin 1905.

119. Maladie osseuse de Paget et syphilis. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 7 juillet 1905.

120. Morve (1 fig.). *In. Nouveau traité de médecine et de thérapeutique* de Brouardel et Gilbert, 2e édition, Paris, 1905.

121. Actinomycose (1 fig.). *Ibid.*

122. Charbon (1 fig.). *Ibid.*

123. Rage. *Ibid.*

124. Sur un cas de septicémie à spirochète de Schaudinn chez un nouveau-né syphilitique (collaborateur, M. Rubens-Duval). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 29 décembre 1905.

125. Observation d'anémie pernicieuse avec faible réaction médullaire. *In*, Aubertin. Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques. *Thèse* de Paris, 1905.

126. Observation d'anémie pernicieuse à réaction myéloïde faible. Moelle rouge. Sclérose atrophique de la rate. *Ibid.*

127. Anémie cryptogénétique à forte réaction myéloïde. Opothérapie médullaire. Amélioration rapide. Rechute mortelle 5 mois après. *Ibid.*

128. Anémie pernicieuse gravidique. Moelle rouge. *Ibid.*

129. Anémie pernicieuse chez un enfant de 15 ans. *Ibid.*

130. Observation de diabète grave traité par l'opothérapie pancréatique. *In*. Lassance. Les opothérapies dans le diabète sucré. *Thèse*, Paris, 1905.

1906

131. Pseudo-rhumatisme infectieux à entérocoques (collaborateur, M. Rubens-Duval). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 16 février 1906.

132. Œdème du poumon au cours d'infections pulmonaires. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 16 février 1906.

133. Pseudo-rhumatisme infectieux à entérocoque. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 23 février 1906.

134. Péritonite à pneumocoques à forme ascitique chez une malade atteinte de cirrhose atrophique (collaborateur, Rubens-Duval). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 23 février 1906.

135. Pleurésie purulente à entérocoques (avec tracé de température) (collaborateur, M. Bouchaud). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 18 mai 1906.

136. Sur la fréquence du cancer de l'estomac et de l'œsophage. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 18 mai 1906.

137. Ulcère de l'estomac et polyadénomes. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 18 mai 1906.

138. Contribution à l'étude de la leucémie myéloïde (collaborateur, M. Aubertin). *Archives de méd. exp. et d'anat. path.*, mai 1906.

139. La leucémie myéloïde, 1 vol in-12 de 203 pages (collaborateur, M. Aubertin). Encyclopédie des aide-mémoire, Paris, Masson, 1906.

140. Leucémie myéloïde et myélomatoses (collaborateur, M. Aubertin). *Journal de physiologie et de pathologie générales*, juillet 1906.

141. Stomatite intense et récidivante produite par une injection mercurielle insoluble faite cinq mois auparavant. Guérison par extirpation du foyer de l'injection. Examen histologique de cette lésion (collaborateur M. Bouchaud). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 22 juin 1906.

142. Rechutes de l'anémie pernicieuse. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 26 juin 1906.

143. Sur les rechutes de l'anémie pernicieuse. Eléments de pronostic tirés de la formule sanguine (collaborateur, M. Aubertin). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 27 juillet 1906.

144. Eosinophilie locale dans un cancer de l'utérus. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 27 juillet 1906.

145. Métastases et récidives cutanées d'un épithéliome typique du sein traitées par la radiothérapie. Examen histologique. Présentation de la malade (collaborateur, M. Clunet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 26 octobre 1906.

1907

146. Lésions histologiques du foie dans un cas d'ictère syphilitique du nouveau-né (3 fig.) (collaborateur, M. Rubens-Duval). *Archives de méd. exp. et d'Anat. pathol.*, janvier 1907.

147. Un cas de charbon mortel. Etude anatomo-pathologique et expérimentale de la pustule maligne (collaborateur, M. Clunet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 11 janvier 1907.

148. Pustule maligne de la paupière supérieure. Extension de l'œdème à la face et au cou. Traitement sérothérapique. Guérison (collaborateur, M. Clunet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 11 janvier 1907.

149. Laryngite aiguë phlegmoneuse à entérocoques chez une femme enceinte de 8 mois 1/2. Trachéotomie. Guérison. Accouchement prématuré spontané. Septicémie à entérocoques chez l'enfant (collaborateur, M. Clunet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 12 avril 1907.

149 *bis*. Action des rayons X dans la syringomyélie. *In.* Beaujard et Lhermitte. La radiothérapie de la syringomyélie. *Semaine médicale*, 24 avril 1907.

150. Du polyadénome gastrique à centre fibreux et de son évolution cancéreuse (collaborateur, M. Clunet). *Bull. Soc. med. hôp.*, 10 mai 1907. *Tribune médicale* (2 fig.), 11 mai 1907.

151. La pneumonie du fœtus (collaborateur, M. Touraine). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 12 juillet 1907.

152. Sur les congestions spléniques. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 8 novembre 1907.

1908

153. Etude de l'action histologique des rayons de Rœntgen dans la leucémie lymphoïde (10 fig.) (collaborateur, M. Touraine). *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, janvier et février 1908.

154. Contribution à l'étude de la radiothérapie des cancers épithéliaux (6 fig.) (collaborateur, M. Clunet). *Archives de méd. exp. et d'anat. pathol.*, mars 1908.

155. Délimitation et classification des sarcomes. *Académie de médecine*, 10 mars 1908.

156. Un cas de mort subite au cours du diabète sucré par thrombose de la coronaire antérieure et infarctus du myocarde (collaborateur M. Touraine). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 27 mars 1908.

157. Cancer, 1 vol. in-8° de 662 p., 114 fig. *In, Nouveau traité de médecine et de thérapeutique* (paru en 1908). Paris, Baillière, 1909.

158. Abcès amibien du foie. Phagédénisme cutané amibien (1 fig.) (collaborateur, M. Touraine). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 12 juin 1908.

159. Ouverture d'un kyste hydatique suppuré du foie dans les voies biliaires. Conditions favorisantes de cette complication (2 fig.) (collaborateur, M. Mallet).

160. Des états morbides précancéreux et de la formation du cancer à leurs dépens (11 fig). *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 15 juin 1908.

161. Récidive et généralisation d'un cancer de l'utérus enlevé quatre ans avant. Cancer du canal thoracique et lymphangites cancéreuses disséminées dans les organes et les tissus. Linitis pleurale cancéreuse (2 fig.) (collaborateur, M. Mallet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 6 novembre 1908.

162. Sur l'hérédité du cancer. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 16 novembre 1908.

163. Méningite cérébro-spinale chez une femme enceinte. Injections intra-rachidiennes de collargol. Guérison (collaborateur, M. Touraine). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 4 décembre 1908.

164. Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Traitement par les injections intra-rachidiennes de collargol. Mort. Étude histologique des lésions de la méningite et de l'action locale du collargol (1 fig.) (collaborateur, M Mallet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 4 décembre 1908.

1909

165. Cancer du poumon (14 fig.), 2e édition. *In*, *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique* de Gilbert et Thoinot. Paris, Baillière, 1909.

166. Remarques sur la communication de M. Borrel sur les acariens et le cancer. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 15 février 1909.

167. Infection méningée sans méningite (collaborateur, M. Mallet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 15 janvier 1909.

168. Appendicites vermineuses (5 fig.). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 12 février 1909.

169. Kyste sus-hyoïdien d'origine congénitale, développé aux dépens du tractus thyréoglosse. Examen histologique (collaborateur, M. Morestin). *Bull. Soc. de Chir.*, 21 avril 1909.

170. Tumeur de la région parotidienne et de l'espace maxillo-pharyngé. Examen histologique (collaborateur, M. Morestin). *Bull. Soc. de Chir.*, 21 avril 1909.

171. Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Traitement sérothérapique prolongé. Accidents d'intoxication sérique par intolérance ou anaphylaxie. Guérison (avec un tracé de température (collaborateur, M. Mallet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 3 juin 1909.

172. Hyperplasies et métaplasies épithéliales expérimentalement produites chez le rat par l'action réitérée des rayons X (7 fig.) (collaborateurs, Legros et Mallet). *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 21 juin 1909.

173. Épilepsie Jacksonienne. Gliome de la première circonvolution frontale. Examen histologique de la tumeur (2 fig.) (collaborateur, M. Mallet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 2 juillet 1909.

174. Pneumococcie pharyngée ulcéreuse chez un enfant de 13 mois (collaborateur, M. Mallet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 23 juillet 1909.

175. Action des rayons X chez les diabétiques (collaborateurs, MM. Touraine et Mallet). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 26 novembre 1909. *Tribune médicale*, 4 et 11 décembre 1909.

1910

176. Kyste dermoïde du médiastin (examen histologique) (collaborateur, M. Morestin). *Bull. Soc. de chir.*, février 1910.

177. Sur l'action des rayons de Rœntgen dans le diabète. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 18 février 1910.

178. Sur les modifications de la glycosurie diabétique produites par l'irradiation du foie. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 25 février 1910.

179. Sur l'origine syphilitique de la maladie osseuse de Paget. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 8 avril 1910.

180. Sur la spécificité cellulaire dans les néoplasmes. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 18 avril 1910.

181. Bradycardie d'origine nerveuse (collaborateur, M. Brodin) *Bull. Soc. méd. hôp.*, 1er juillet 1910.

182. Colique hépatique avec septicémie coli-bacillaire (collaborateur, M. Brodin). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 1er juillet 1910.

183. Salpingite amibienne (2 fig.). *Archives de parasitologie*, 1910.

184. Pouvoir antitryptique du sérum sanguin et recherche des isolysines dans un cancer de l'estomac à forme anémique (collaborateur, M. Stévenin). *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 18 juillet 1910.

185. Sur la transformation cancéreuse des adénomes biliaires. *Ibid.*

186. Sur la transformation des cellules épithéliales en cellules cancéreuses dans un épithéliome pavimenteux.

187. Essai de nomenclature des cancers pour l'usage international (collaborateurs, MM. Delbet et Herrenschmidt), 2e Conférence internationale pour l'étude du cancer. Paris, octobre 1910.

188. Abcès du foie avec éosinophilie et réaction de fixation négative. *Bull. Soc. méd. hôp.*, novembre 1910.

189. Action des rayons de Rœntgen sur le sang dans le diabète (collaborateur, M. Touraine). *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, novembre 1910.

190. A propos de la métaplasie épithéliale. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 21 novembre 1910.

1911

191. A propos du périthéliome. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 16 janvier 1911.

192. Un cas de méningite cérébro spinale à para-méningocoques. *Bull. Soc. med. hôp.*, 27 janvier 1911.

193. Branchiome mélanique de la région cervicale (examen histologique) (collaborateur, M. Morestin). *Bull. Soc. de chir.*, janvier 1911.

194. Cancer primitif du cœur. *Académie de médecine*, 7 mars 1911.

195. Un cas de rétrécissement de l'œsophage avec aspect radioscopique spécial (1 fig.) (collaborateur, M. Legros). *Progrès médical*, 25 mars 1911.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PREMIÈRE PARTIE

TRAVAUX D'ENSEMBLE SUR LES TUMEURS ET LES CANCERS

1° **Les tumeurs**, in *Traité de pathologie générale*, de Bouchard, t. III, 180 pages, 32 figures.

2° **Le cancer.** — 1 vol. in-8° de 662 pages avec 114 figures, in *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique*, de Gilbert et Thoinot.

3° **Des états morbides précancéreux et de la formation du cancer à leurs dépens** (15 fig.). *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 15 juin 1908.

4° **Délimitation et classification des sarcomes**, *Académie de médecine*, 10 mars 1908.

5° **Essai de nomenclature des cancers pour l'usage international** (collaborateurs : MM. P. Delbet et A. Herrenschmidt.) *Conférence internationale du cancer*, Paris, 1910.

Dans une série de publications, dont les premières remontent à l'année 1884, nous avons étudié des tumeurs et des cancers développés en divers organes, et cherchant par une analyse minutieuse des lésions à en déterminer les origines, nous avons été conduit à considérer les cancers comme la conséquence, le dernier terme évolutif de lésions inflammatoires multiples, comme un aboutissant lésionnel intimement relié dans ses causes et sa production aux inflammations chroniques, aux hyperplasies, aux diverses sortes de tumeurs bénignes. De sorte que nos investigations ont porté à la fois sur les unes et les autres de ces lésions et que nous nous sommes efforcé, pour chaque type de cancer, d'en rapprocher les états morbides pouvant être considérés comme précancéreux.

De ces recherches partielles, fragmentaires, disséminées en un grand nombre de travaux, dont nous donnons ci-après l'énumération, nous avons tiré une étude d'ensemble, d'abord sous une forme concise, dans notre article des *Tumeurs* du *Traité de pathologie générale* de M. Bouchard, puis, et avec plus d'ampleur, dans le fascicule *Cancer* du *Nouveau Traité de médecine et de thérapeutique* de MM. Gilbert et Thoinot.

Pour éviter les longueurs et les redites, nous donnerons seulement un court aperçu du plan de notre article des *Tumeurs* et analyserons plus complètement le

Cancer en insistant seulement sur les points qui ont été le sujet de nos recherches personnelles et à propos desquels nous avons mis en lumière des faits nouveaux.

I. — LES TUMEURS

La partie la plus difficile de l'histoire des tumeurs consiste peut-être à les définir : En passant en revue les variations subies historiquement par ce chapitre de pathologie,

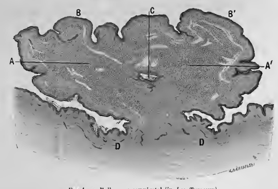


Fig. 1. — Molluscum congénital (in *Les Tumeurs*).

nous avons montré qu'après avoir compris tout accroissement de volume des parties du corps il fallait le restreindre aux seules néoplasies par prolifération cellulaire.

De celles-ci le plus grand nombre, expression de la réaction de l'organisme aux causes inflammatoires, ne sont plus rangées dans les tumeurs. Mais la distinction reste cependant singulièrement malaisée, entre les néoplasmes inflammatoires et les néoplasies proprement dites.

Et de fait tout un groupe des tumeurs, les papillomes, les adénomes, sont manifestement d'origine inflammatoire. D'autres dérivent de malformations du développement, formations de tissus exubérants, en tumeur et le plus souvent de siège anormal, en hétérotopie dans les tissus. Enfin, parmi les néoplasmes un certain nombre se distinguent et se caractérisent par les propriétés de prolifération autonome indéfinie et envahissante de leurs éléments constituants ; ce sont les cancers.

Telles sont d'après nous les trois composantes du chapitre des tumeurs ; 1° les hyperplasies inflammatoires (adénomes, papillomes, fibromes, etc. ; 2° les malforma-

1. Toutes les figures dont nous donnons ici la reproduction ont été dessinées d'après nos préparations personnelles.

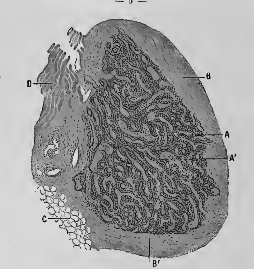


FIG. 2. — Angiome sous-cutané (nævus vasculaire) (in *Les Tumeurs*).
A. Vaisseaux néoformés. — B. Tissu conjonctif sous-cutané. — C. Lobule adipeux. — D. Fibres musculaires.

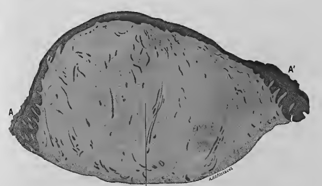


FIG. 3. — Fibrome sous-épidermique de la lèvre (in *Les Tumeurs*).
A. Revêtement épidermique. — B. Tissu fibromateux.

tions et vices du développement (tératomes, kystes dermoïdes, nævi); 5° les néoplasies vraies ou cancers.

Dans leur évolution, ces proliférations cellulaires peuvent soit s'arrêter en lésions constituées et fixes, ce sont les tumeurs bénignes, soit continuer en multiplications indéfinies et envahissantes, ce sont les tumeurs malignes ou cancers, qui, dans notre conception, représentent seulement l'aboutissant d'un processus, le processus néoplasique déroulé alors en son entier.

Ainsi comprise, la question des tumeurs nécessite d'abord une étude d'ensemble des composantes de processus, dans laquelle nous avons successivement passé en revue *l'histogenèse; le développement et l'évolution; la malignité, l'extension et la généralisation; la formation des métastases; les greffes et essais de transmission; le retentissement du cancer sur l'organisme; la physiologie pathologique du cancer.*

Fig. 4. — Épithéliome calcifié (in *Les Tumeurs*).
A. Lobules épithéliaux. — B. Gangue conjonctive.

Nous avons ensuite, dans un chapitre d'*étiologie* générale, précisé les conditions du développement des tumeurs, selon l'âge, le sexe, les influences héréditaires, les tempéraments, habitudes, climats et races; discuté le rôle de la contagion et de l'infection, et surtout insisté sur les causes qui nous paraissent intervenir avec le plus de fréquence dans la genèse des néoplasmes, les actions traumatiques et irritatives, les irritations et inflammations chroniques, à propos desquelles nous avons pu réunir un ensemble de faits démonstratifs. De même en ce qui concerne les rapports des tumeurs entre elles, et la transformation des tumeurs bénignes en malignes.

Nous avons discuté les principales théories pathogéniques, théories parasitaires, théories cellulaires, théories embryogéniques et donné un premier exposé de notre conception du processus cancéreux et de la sélection cellulaire pathologique.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous avons donné notre classification des tumeurs, et passé en revue, avec figures à l'appui, les types anatomiques principaux.

II. — LE CANCER

Historique du cancer. — Une étude historique surtout développée pour la période la plus riche en découvertes, celle du XIXe siècle, en nous montrant les étapes succes-

sives de nos connaissances, nous a permis en outre de préciser le sens du terme *cancer*, qui, pour un temps et en raison de la multiplicité des formes nouvelles décrites par les anatomo-pathologistes, parut singulièrement difficile à maintenir; si bien que nombre d'auteurs, Robin, Cornil notamment, préféraient l'abandonner. Plus obscur encore était le nom de *carcinome*, car, ainsi que nous le montrons, il fut constamment employé, et sans que les auteurs parussent de part ou d'autre s'en apercevoir, dans un sens différent en France et en Allemagne. Et comme conséquence, une opinion des plus répandues tendait à n'appliquer ces dénominations qu'à une seule espèce de tumeurs, les tumeurs épithéliales.

Notre étude nous a donc montré qu'en réalité la restriction du nom de cancer au seul cancer épithélial était une erreur de terminologie, qui s'explique par l'évolution historique, telle que nous l'avons rapportée; que si les néoplasies malignes sont multiples, elles méritent toutes également la dénomination de cancer, puisqu'à toutes elle a été dans le passé justement appliquée par les anciens médecins; et qu'enfin la conclusion à tirer des découvertes histologiques qui nous ont appris la multiplicité des types cellulaires du cancer était que le cancer n'est pas une maladie ayant un substratum anatomo-pathologique unique et défini, mais un processus morbide commun à un très grand nombre d'affections des diverses cellules et des divers tissus de l'économie, présentant comme caractères communs une néoplasie extensive, indéfiniment croissante, localement destructive, capable d'infecter l'organisme et de se reproduire sur place ou à distance après enlèvement, tous phénomènes qui sont les caractérisques du cancer dans le sens traditionnel du mot et qui appartiennent également à l'histoire de toutes les tumeurs malignes, quelle que soit leur variété histologique.

Définition et caractéristiques du cancer. — Les considérations historiques nous ont montré que le cancer doit suivant son sens traditionnel comprendre également toutes les tumeurs malignes. L'étude que nous en pouvons faire avec nos moyens modernes d'investigation nous conduit par une autre voie à une conclusion identique. Et de cette étude, en ne tenant compte que des données entièrement positives et sans y faire entrer aucune hypothèse pathogénique, nous avons tiré notre définition :

Caractérisé cliniquement par une tumeur locale, apparente ou cachée, selon l'organe dans lequel il se développe et qui progressivement envahit et empoisonne l'organisme entier, le cancer n'est pas une maladie, mais un processus morbide.

C'est un processus d'auto-infection de l'organisme par des cellules de l'organisme, cellules proliférées envahissantes et destructrices des éléments normaux avec lesquels elles entrent en conflit.

Tous les éléments cellulaires de l'organisme sont éventuellement capables de cette activité pathogène, exactement dans la mesure où ils sont capables de prolifération ou d'hyperplasie régénératrices, irritatives ou compensatrices, fonctions normales dont le processus cancéreux représente la déviation pathologique.

Le processus cancéreux. — Considérant ainsi le cancer comme la manifestation d'un processus morbide, le *processus cancéreux*, nous en étudions les composantes et tout d'abord la cellule cancéreuse, l'élément essentiel, actif du processus, sa biologie, ses fonctions, ses modes de multiplication, les dégénérescences qu'elle subit; ses rapports avec les autres éléments de l'organisme, les efforts réactionnels et défensifs de celui-ci, les modifications qu'il en éprouve. Puis les étapes du processus, ses débuts

et ses rapports avec les états morbides antérieurs et préparatoires; l'accroissement et l'extension du cancer; sa généralisation et son retentissement sur l'organisme, la cachexie cancéreuse,

La cellule cancéreuse — La cellule cancéreuse est surtout remarquable par son indépendance relative de l'organisme dans lequel elle se développe; par sa tendance à s'affranchir du plan d'organisation pour se comporter en véritable ***parasite***. C'est là une conception que nous avons émise déjà dans un travail public en 1885 (8) et qui a depuis reçu une pleine confirmation des expériences tant de fois répétées des greffes néoplasiques. Ainsi considérée, il est possible d'étudier la cellule cancéreuse en organisme indépendant, dans ses principales propriétés.

Modes de multiplication. — De ses propriétés la plus caractéristique est la propriété de reproduction; la cellule cancéreuse est avant tout un élément proliferatif, et

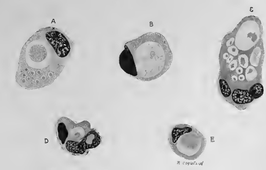


Fig. 5. — Anomalies cellulaires et inclusions pseudo-parasitaires dans un cancer de la vésicule et des voies biliaires (in *Cancer*).

depuis que les études histologiques ont permis de suivre dans ses diverses modalités le processus de division cellulaire, nombre d'auteurs ont cherché dans les anomalies de ce processus, si fréquentes dans les cancers, une explication de leur genèse.

Nous avons minutieusement étudié les anomalies du processus de division cellulaire dans les cancers, et notamment les kariokinèses irrégulières, et nous avons montré que, si ces anomalies sont particulièrement fréquentes dans les cancers, elles ne sauraient néanmoins être considérées comme spéciales au processus cancéreux; qu'elles n'y sont nullement constantes, et que, loin de chercher dans les modalités anormales de la reproduction des cellules cancéreuses, la cause même du processus, nons n'y voyons que la manifestation des états pathologiques de ces cellules; états pathologiques qui se relient intimement aux altérations cellulaires des processus inflammatoires, de tout ordre et particulièrement aux états inflammatoires chroniques.

Morphologie et biologie générales des cellules cancéreuses. — Nous avons

1. Les numéros se rapportent à la table chronologique et bibliographique des publications.

attaché une très grande importance à l'étude des modifications morphologiques des cellules cancéreuses, comme nous manifestant les altérations profondes de leurs propriétés biologiques, et comme nous permettant un rapprochement avec les altérations similaires que présentent les éléments cellulaires de même espèce intéressés par les processus inflammatoires.

Et nous avons ainsi résumé les caractères communs de ces modifications des cellules cancéreuses :

Elles sont d'autant plus prononcées que le tissu matrieiel, le tissu aux dépens duquel s'est développé le cancer présente une différenciation fonctionnelle plus complète.

Elles consistent essentiellement dans la diminution ou même dans la disparition absolue des caractères de différenciation fonctionnelle des cellules.

Elles sont semblables à celles que l'on observe dans les tissus sous l'influence des processus inflammatoires soit aigus soit chroniques, et s'y relient par des transitions graduées dont il est possible de suivre toutes les étapes.

Nous avons en effet pu relier par des analogies morphologiques évidentes les cellules des cancers aux cellules modifiées des états inflammatoires chroniques, et nos premières recherches, qui datent de 1886 pour le cancer du poumon (14) et pour le cancer de l'estomac (15-23), ont ainsi de beaucoup précédé dans cette voie celles des observateurs étrangers, et notamment celles de Hansemann, dont la théorie de l'anaplasie cellulaire des cancers repose précisément sur des constatations de même ordre.

Nous avons à ce propos discuté la question de la *métaplasie cellulaire*. Dans la métaplasie, les anciens auteurs, Virchow notamment, admettaient un changement complet de la nature des cellules, des éléments conjonctifs pouvant, par exemple, donner naissance à des cellules épithéliales, ou l'inverse, comme le soutiennent encore Retterer et Krompecher. Sans aller aussi loin, d'autres admettent encore la substitution d'un type épithélial différencié à un autre également différencié. Nous avons, par de multiples exemples, montré que, pour les cellules épithéliales tout au moins, la métaplasie devait s'entendre des changements de forme et non de nature des cellules, et que l'apparition d'un type cellulaire nouveau, de différenciation normale, comme il arrive dans le cas où l'ulcération d'une muqueuse (trachée, rectum) se recouvre d'une couche épidermique, devait être considérée comme un phénomène de substitution et non de transformations des cellules.

Pour des raisons de même ordre, nous avons contesté la dénomination de cellules embryonnaires appliquée aux cellules indifférenciées des cancers, car les cellules de l'embryon sont des cellules qui, pour indifférenciées qu'elles paraissent à nos moyens imparfaits d'investigation, n'en ont pas moins une évolution caractéristique et des devenirs multiples que ne présentent à aucun degré les cellules cancéreuses qui montrent simplement des altérations pathologiques de degrés divers, au maximum dans les cas les plus accentués, où le seul qualificatif qui leur soit justement applicable est celui de cellules *atypiques*. A un degré moindre et notamment dans les faits habituellement qualifiés de métaplasie, elles peuvent être dites *métatypiques* ; enfin, quand peu modifiées, elles ressemblent de très près aux formes normales dont elles dérivent, la qualification de *typiques* précise cette ressemblance. Ces termes, que nous avons

empruntés aux travaux de Malassez, nous ont paru particulièrement utiles pour la classification et la nomenclature des cancers.

Fonctions et sécrétions. — Dans les formes typiques des cancers, les cellules cancéreuses conservent encore plus ou moins de leurs fonctions normales; nous en avons montré des exemples; mais, en outre et dans toutes les formes, elles développent des activités nouvelles : une *activité nutritive insolite*, caractérisée par l'accumulation des réserves alimentaires : glycogène, graisse, hyperchromatose; par une *excessive capacité proliférative*; par la *faculté d'émigrer* hors de leur siège normal, et enfin des *propriétés destructives* à l'encontre des autres éléments de l'organisme.

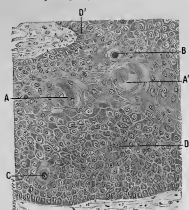


Fig. 6. — Epithéliome papillomateux de la vulve. Figures pseudo-parasitaires par dégénérations cellulaires ou inclusions (in *Les Tumeurs*).

Ces propriétés destructives, nous en avons discuté la nature et le mécanisme, et, tout en citant des faits de phagocytose effectués par les cellules cancéreuses, nous avons admis, surtout en raison de la passivité habituelle des tissus envahis par le cancer, de leur régression rapide et sans défense, une action toxique locale, paralysante et atrophiante ou nécrosante sur les éléments cellulaires avec lesquels elles se trouvent en contact.

Dégénérescences. — Dans les dégénérescences si nombreuses des cellules cancéreuses, et dont nous avons décrit les diverses variétés, nous nous sommes efforcé de distinguer ce qui doit être attribué aux déviations fonctionnelles, aux élaborations sécrétoires perturbées et incomplètes, et aux vraies dégénérescences. Et nous avons particulièrement étudié les anomalies morphologiques qui en résultent sous forme d'inclusions cellulaires, protoplasmiques ou nucléaires, et dont l'interprétation plus exacte nous permet d'expliquer un bon nombre des figures pseudo-parasitaires, prises par tant d'auteurs pour les véritables parasites du cancer.

Pour une forme particulière de dégénérescence, la *mélanose* des cancers, nous avons, dans un cas, pu prouver l'existence d'un chromogène incolore, susceptible d'être transporté par la circulation, éliminé par l'urine et précipitable seulement dans certaines conditions, ce qui dans une certaine mesure nous explique les anomalies de distribution du pigment dans les éléments néoplasiques et à leur pourtour.

Chimie des cancers. — Nous avons résumé les principaux travaux parus sur la chimie du cancer, et montré que, malgré les promesses d'avenir que ces investigations nous font entrevoir, il n'y avait guère, pour le moment, de conclusions définitives à en tirer.

Biologie expérimentale. Greffes cellulaires et greffes cancéreuses. — L'étude expérimentale du cancer constitue un progrès des plus importants accompli, dans ces dernières années. Nous avons fait une revision complète des travaux publiés sur cette question en y joignant le résultat de nos observations personnelles.

La comparaison des greffes de tissus normaux, avec les greffes cancéreuses, montre que, tandis que les premières restent en leur nouveau domicile, des cellules normales, avec seulement une vitalité amoindrie, les cellules cancéreuses au contraire, conservent après transplantation leurs propriétés de croissance indéfinie et extensive, et leur activité destructrice qui les caractérisaient en leur première origine. Les particularités du processus cancéreux sont donc essentiellement des propriétés cellulaires, des propriétés inhérentes aux cellules néoplasiques, puisque celles-ci les transportent avec elles.

Mais les conditions de réussite des greffes sont précises et limitées. La greffe du cancer de l'homme aux animaux échoue constamment, et, comme tous ceux qui ont tenté de semblables expériences, nous avons échoué dans nos essais de transmission, même en variant de diverses manières les conditions de l'expérience, en essayant de sensibiliser les animaux par l'injection préalable et répétée d'extraits de tumeurs malignes, ou de les préparer par des intoxications lentes, au moyen de poisons tels que le plomb ou l'arsenic qui, dans certains faits cliniques, semblaient avoir eu de l'importance comme agents prédisposant à l'apparition du cancer.

Nous avons particulièrement étudié les conditions locales de cet échec des greffes cancéreuses de l'homme aux animaux, étudié les phénomènes de la résorption du tissu greffé, et attiré l'attention sur les réactions inflammatoires que l'on peut observer chez certains animaux, chez le rat notamment, réactions inflammatoires pseudo-tumorales, dont nous avons précisé la genèse et qui expliquent que, contrairement à la règle générale précédemment exposée de l'insuccès constant des greffes cancéreuses de l'homme aux animaux, quelques observateurs aient cru avoir obtenu des résultats positifs.

Chez les animaux de même espèce, au contraire, la greffe cancéreuse réussit parfaitement.

Entre tous, le cancer des souris est le plus intéressant et a donné lieu au plus grand nombre de travaux.

Morau, qui le premier a découvert la transmission du cancer des souris, avait admis que les cancers sont inoculables, même transmissibles par les voies digestives, ou encore par contagion, les agents et la contagion pouvant être les insectes parasites des souris.

Nous avons après lui étudié ces mêmes épithéliomes de souris, et il nous a paru que la *contagiosité était absolument nulle*, que la transmission s'effectuait exclusivement par le *mécanisme de la greffe* et qu'enfin la *race* des souris devait jouer un grand rôle dans la facilité de la transmission, celle-ci réussissant surtout chez les animaux de même famille et échouant le plus souvent, au contraire, quand on transmettait la tumeur à des animaux d'autres élevages. Nous avons donné un résumé de ces recherches en 1899 dans notre article des *Tumeurs* du traité de pathologie générale de M. Bouchard. Ces résultats, en contradiction avec les opinions émises par Morau, ont cependant été généralement confirmés par le très grand nombre des travaux et des

expériences dont le cancer des souris a été depuis le sujet et dont nous avons fait un exposé complet.

De cet exposé et de l'analyse des travaux si nombreux parus sur les autres formes de cancers transmissibles des animaux nous formulions les conclusions suivantes: *Le cancer est transmissible dans certaines espèces animales. Le mécanisme de la transmission est celui de la greffe cellulaire. Toutes les propriétés du cancer sont contenues dans les cellules cancéreuses, puisqu'elles les transportent toutes avec elles.*

Mais nous ajoutions : Faut-il en conclure que la cellule cancéreuse est tout le cancer, et qu'il n'est pas besoin de tenir compte des aptitudes de l'organisme récepteur?

Nullement, et les expériences d'Ehrlich dans ses essais d'immunisation nous montrent l'importance toujours considérable du milieu organique. En sorte que les conclusions que nous tirions il y a douze ans de nos premières expériences restent encore vraies et sont confirmées par les travaux les plus récents; la cellule infectante n'est pas tout dans les néoplasies malignes, il faut tenir compte du terrain où elle évolue, de l'ensemble de l'organisme qui permet ou empêche les proliférations cellulaires. L'infection cellulaire du cancer nécessite, comme les infections microbiennes, une prédisposition de l'organisme, un état de réceptivité, d'ailleurs actuellement aussi difficile à préciser dans un cas que dans l'autre.

Les étapes du processus cancéreux. — Après l'analyse des propriétés cellulaires dans le cancer, la synthèse du processus nous montre des étapes successives dont l'origine est à chercher avant même le début du cancer dans les états pathologiques qui l'ont précédé.

Les états morbides préparatoires au développement du cancer. — C'est, en effet, le point de l'histoire du cancer que nous avons le plus fouillé, sur lequel nous avons le plus insisté, car il nous paraît receler la solution du problème de l'origine du cancer. Et nous résumons le résultat de nos recherches dans cette formule :

Le cancer n'est pas une forme morbide primitive, c'est un aboutissant d'états pathologiques multiples antérieurs et préparatoires.

Ces états préparatoires, bien que multiples, peuvent se grouper sous deux chefs principaux : *hyperplasies inflammatoires* ou *fonctionnelles* et *malformations du développement*, les unes et les autres résultant de modalités anormales du développement des tissus et des processus de multiplication des cellules.

Les anomalies des proliférations cellulaires embryonnaires et fœtales sont, en effet, le point de départ de tout un groupe de cancers que nous classons sous le nom de *cancers d'origine hétérotopique*, parce que l'hétérotopie, par les suppressions fonctionnelles et les troubles biologiques qu'elle entraine dans l'évolution des cellules, nous paraît en ce cas être le facteur dominant de l'incitation néoplasique.

Les irritations de toute nature, inflammations, irritations fonctionnelles, qui mettent en jeu l'activité prolifératrice des cellules aboutissant par leur répétition prolongée, chronique, à des états hyperplasiques qui sont, d'autre part, la matrice des cancers, que l'on peut alors qualifier de *cancers d'origine hyperplasique*, et souvent la tendance hyperplasique est, dès avant le développement du cancer, manifestée par des formations tumorales bénignes telles que les *papillomes* et les *adénomes*, dont les relations avec les cancers ont été le sujet de prédilection de nos études.

Le début et l'évolution du cancer. — Les cancers, au début, se montrent comme

une évolution locale, une accentuation de ces lésions dont nous venons de parler, *hétérotopies cellulaires*, *hyperplasies inflammatoires*.

Et l'évolution se compose d'abord d'une *étape locale* où le cancer croit et s'étend suivant les deux modalités, de la *croissance expansive* et de la *croissance infiltrante*.

Après l'étape locale, l'envahissement *régional*, puis la généralisation dont nous avons minutieusement précisé le mécanisme; la migration par les voies lymphatiques et sanguines; la formation des métastases viscérales, et les autres modes de dissémination, par les séreuses, les conduits naturels, etc.

La réaction des tissus en présence du cancer. — Bien que nous considérions le cancer comme essentiellement constitué par les cellules néoplasiques, toute son histoire ne saurait pourtant se résumer en leur seule description, et si elles agissent dans leur organisme à la manière des parasites exogènes, comme les parasites elles suscitent des réactions locales des tissus envahis et des modifications générales de l'ensemble de l'organisme qui font les unes et les autres partie intégrante du processus cancéreux.

Fig. 7. — Début de l'envahissement épithéliomateux des ganglions lymphatiques (in *Cancer*).

A, A', A''. Cellules épithéliales pavimenteuses en circulation dans les sinus du ganglion lymphatique. — Follicule dont la zone limite seule est représentée. — C, C', C''. Travées conjonctives et trame réticulée. — D, D', D''. Noyaux des cellules endothéliales. — E, E', E''. Lymphocytes.

Réaction locale. Le stroma. — Le stroma du cancer formé aux dépens du tissu conjonctivo-vasculaire de la région où se développe le cancer, représente une réaction de l'organisme à l'encontre de l'agression cancéreuse. C'est un phénomène secondaire à l'évolution du cancer, et cette subordination chronologique nous permet de réfuter la conception de Ribbert, pour lequel le *primum movens* de la formation cancéreuse serait la végétation d'un tissu conjonctif inflammatoire pénétrant et dissociant un tissu épithélial.

Cette réaction des tissus peut-elle être curatrice? C'est là une possibilité que certains faits suggèrent, mais qui reste néanmoins tout à fait exceptionnelle.

Retentissement sur l'organisme. Action générale du cancer. — L'action générale du cancer sur l'organisme, qui à son degré le plus accentué constitue la cachexie cancéreuse, se traduit par des troubles fonctionnels et des altérations organiques dont nous avons recherché les composantes dans l'étude des divers organes et appareils.

Le sang chez les cancéreux. L'anémie du cancéreux est commune et nous en avons fourni des exemples pour la plupart des cancers. Parfois elle se présente comme propre à certaines localisations du cancer, comme le cancer de l'estomac à forme anémique dont, après M. le professeur Hayem, nous avons étudié quelques cas, véritablement comparables par l'intensité de l'anémie à l'anémie pernicieuse protopathique. Dans ces cas les causes banales d'anémie nous ont paru si peu évidentes, que nous n'avons pas hésité à attribuer l'action pathogène principale au cancer lui-même et à ses produits d'élaboration cellulaire. Nous avons même pensé trouver dans une certaine mesure la justification de cette hypothèse dans les lésions particulières des cellules cancéreuses, et dans l'abondance des inclusions intra-protoplasmiques qu'elles présentaient. Dans un autre cas, nous avons noté l'absence d'isolysines dans le sérum et le faible degré du pouvoir anti-tryptique du sérum (184).

La *leucocytose cancéreuse* est un phénomène auquel nombre d'auteurs ont attaché une grande importance, au point de vue du diagnostic précoce du cancer. En fait et d'après les observations que nous avons recueillies, il n'est pas possible d'en tirer des indications précises, aucune formule sanguine ne correspondant exactement au cancer, et les altérations aussi bien qualitatives que quantitatives, variant avec chaque cas et se trouvant en somme plus en rapport avec les complications du cancer, qu'avec la néoplasie elle-même.

Modifications des urines. — Il en est de même des modifications observées dans la composition des urines et qui ne peuvent également fournir un critérium diagnostique.

Cachexie cancéreuse. — La cachexie cancéreuse est le résultat complexe du retentissement du cancer sur l'organisme. Nous en avons décrit les composantes cliniques, et cherché à en établir la pathogénie. La part faite à toutes les causes évidentes que l'on en peut invoquer, aux entraves fonctionnelles, aux complications, aux déperditions organiques, aux infections surajoutées, il nous a paru impossible de n'y pas voir en dernière analyse une action propre du cancer, et nous basant sur les travaux de Richet, Roger, Girard-Mangin, etc., nous l'avons attribuée à une véritable *intoxication cancéreuse*.

Associations morbides. — Infections secondaires. — En décomposant, par une étude analytique, les éléments multiples dont est constitué le processus cancéreux, il faut faire une place à part aux éléments morbides qui viennent compliquer la physionomie du cancer, tels les processus infectieux. Et nous avons décrit les *infections locales* des cancers, les infections à distance, et les *infections générales*.

Évolution clinique et diagnostic. — L'évolution clinique du cancer, avec des particularités tenant au siège et à la variété des néoplasies, présente de commun ce qui constitue l'essence même du processus cancéreux; le début par une lésion locale, par une tumeur qui, d'abord circonscrite, s'étend au voisinage, puis se reproduit à distance et enfin retentit sur l'ensemble de l'organisme. D'où trois phases successives : 1° *phase locale*; 2° *phase de généralisation*; 3° *phase de cachexie*.

La première phase n'est guère reconnue que pour les cancers externes, car passant

en revue tous les procédés d'investigation qui pourraient cliniquement permettre le diagnostic précoce d'un cancer viscéral, nous sommes obligé de reconnaître leur insuffisance.

La deuxième phase possède au contraire, dans certaines localisations des métastases, des signes précieux et révélateurs. Telles les adénopathies à distance, et notamment les adénopathies sus-claviculaires gauches, que nous avons autrefois étudiées avec notre maître Troisier, et les adénopathies inguinales avec le professeur Jaccoud.

L'examen des excrétions et des épanchements des séreuses fournit par l'étude cytologique des renseignements souvent révélateurs. Nous avons ainsi, dans les cancers du poumon de diagnostic si généralement difficile, utilisé avec profit l'examen des crachats, et dans le cancer de la plèvre, celui des liquides retirés par ponction.

A toutes périodes, des *complications*, et surtout des infections associées, peuvent modifier de diverses manières l'évolution clinique du cancer.

Enfin nous avons complété notre étude d'ensemble du processus cancéreux en passant en revue la *marche*, la *durée*, les *terminaisons*, et enfin les *formes cliniques* des cancers.

A ce propos, nous avons discuté les observations de guérison spontanée publiées dans la littérature, et sur lesquelles il nous a paru prudent de conserver un certain scepticisme.

Formes et variétés des cancers. — Après la description générale du processus cancéreux, nous passons à l'étude des formes et variétés de cancers considérées en particulier.

Et tout d'abord, vu le nombre immense des faits à décrire, nous posons les *principes de notre classification.*

Le processus cancéreux, tel que nous le comprenons, est un processus surtout cellulaire. Les phénomènes de prolifération indéfinie et infectante qui le caractérisent essentiellement sont la manifestation de troubles de la vie cellulaire et sont, dans leurs diverses modalités, commandés par les propriétés des cellules en cause, par leurs adaptations fonctionnelles et morphologiques.

Les cancers se différencient donc dans leurs formes particulières par les différences des propriétés de chacune des espèces cellulaires qui les constituent. Les formes et les variétés des cancers sont en rapport avec la variété des espèces cellulaires qui ont subi le processus cancéreux et comme tous, ou tout au moins la plupart des éléments cellulaires de l'organisme sont capables de l'évolution cancéreuse, nous devons considérer *autant de formes de cancers que nous connaissons d'espèces cellulaires distinctes.*

Il est en effet impossible d'établir une autre classification des cancers qu'une classification anatomique. Nos notions pathogéniques sont à leur sujet trop incomplètes encore pour nous servir de base utilisable, et. d'autre part, les modalités symptomatiques nous ramèneraient quand même à la systématisation anatomique, tout cancer étant à ses débuts et pendant une grande partie de son évolution, une affection locale dont la symptomatologie tout entière est en rapport avec le siège de l'altération.

Ainsi, pour classer les cancers, nous suivons, comme dans la classification des tumeurs en général, la classification même des espèces cellulaires à l'état normal;

chaque cancer se rattachant à un tissu normal comme une modification pathologique de ce tissu.

La chose est facile pour un certain nombre de cancers dont les éléments constituants sont en effet très semblables aux éléments normaux du tissu dont ils proviennent, ont conservé leur type originel et que, pour cette raison, nous appelons *typiques*. Mais il n'en est pas ainsi pour tous, et, dans un grand nombre de cas, l'apparence des cellules est assez distante du type normal pour qu'on éprouve une certaine difficulté à les identifier. Ces cellules néoplasiques que l'on identifie difficilement avec un type cellulaire normal de l'adulte, on a cru trouver plus facilement leurs analogues en les comparant aux cellules de l'embryon; et l'on a ainsi décrit des cancers, épithéliomes, sarcomes embryonnaires,

A notre sens il s'agit là d'une comparaison, à peine justifiée par quelques ressemblances morphologiques et nous comprenons de toute autre manière les anomalies des cellules des cancers que, selon leur degré et en raison de leur déviation plus ou moins complète du type normal, nous qualifions de *métatypiques* et d'*atypiques*.

Ces cellules sont des cellules malades, pathologiques, et leurs analogues, nous devons les chercher, non dans les éléments normaux de l'embryon, mais dans les cellules altérées des tissus pathologiques. Et celles-ci nous fournissent non seulement des formes de comparaison, mais, ce qui est plus important, la filiation même des cellules néoplasiques. Aussi, dans l'étude générale des cancers, nous croyons nécessaire de faire place aux états préparatoires, inflammatoires, hyperplasiques, néoplasiques et de marquer par là les étapes d'une évolution dont le dernier terme est le cancer. Dans chaque forme de cancer nous considérons les altérations hyperplasiques du tissu normal correspondant, constituant le stade précancéreux du processus, et nous sérions ensuite les variétés du cancer lui-même selon leur degré d'altération morphologique en cancers typiques, métatypiques et atypiques.

Enfin, si le plus grand nombre des cancers développés aux dépens d'éléments hétérotopiques peuvent sans difficulté être rattachés aux espèces cellulaires normales correspondantes, ceux qui se forment dans les tumeurs complexes, à tissus multiples, méritent une place à part, non seulement en raison de cette origine, mais encore des particularités qui peuvent en résulter dans leur structure et leur évolution.

D'après ces considérations, nous avons adopté la classification suivante :

1° *Cancers développés aux dépens des tissus épithéliaux*, comprenant les cancers des revêtements de surface, peau et muqueuses, des glandes et de leurs conduits excréteurs, des parenchymes épithéliaux.

Nous y joignons les cancers développés aux dépens du tissu nerveux ou névroglique, également d'origine épithéliale.

2° *Cancers développés aux dépens des tissus conjonctivo-vasculaires*, comprenant les néoplasies malignes du tissu conjonctif commun; des tissus de charpente cartilagineux et osseux: des tissus lympho et hémopoiétiques, ganglions, moelle osseuse, rate; des tissus endothéliaux et vasculaires. Nous y rangeons également, tant en raison de leur origine commune que de leurs étroites similitudes avec les précédentes, les néoplasies malignes des muscles lisses et striés.

Après ces deux classes qui renferment toutes les néoplasies malignes simples, c'est-à-dire dans lesquelles une seule espèce cellulaire soit épithéliale, soit conjonctive,

est entrée en prolifération néoplasique et constitue seule le cancer, nous mettons dans une troisième classe les néoplasies malignes complexes. Celles-ci sont complexes soit parce qu'en effet plusieurs espèces cellulaires sont simultanément et parallèlement cancéreuses, soit parce qu'elles se développent aux dépens de productions anormales, tératomes ou embryomes, dans lesquelles le parasitisme cellulaire est antérieur au développement cancéreux, mais en constitue en quelque sorte la préface, et dans une certaine mesure en modifie les caractères.

3° *Tumeurs à tissus multiples et leurs dérivés néoplasiques.*

Cancers épithéliaux. — En commençant la description des cancers épithéliaux nous avons tenu à préciser le sens des termes et les dénominations que nous employons. La terminologie des tumeurs est en effet tellement variable selon les auteurs, que presque aucune des dénominations employées ne peut être considérée comme ayant un sens défini, absolu, reconnu par tous. Et c'est pourquoi, à la dernière Conférence internationale pour l'étude du cancer, nous avons, en collaboration avec M. le professeur Delbet et M. Herrenschmidt, proposé un essai de nomenclature des cancers, conçu suivant le plan général que nous avions développé dans notre traité (187).

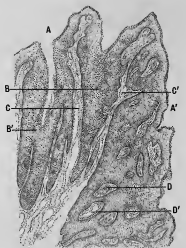


Fig. 8. — Papillome vénérien (in *Les Tumeurs*).
A, B. Couche épithéliale épaissie. — C, D. Papilles hypertrophiées.

Pour les néoplasies épithéliales, la succession des états précancéreux et cancéreux est la suivante : ***hyperplasie simple***; ***hyperplasie papillomateuse*** ou ***adénomateuse*** (papillome, adénome); représentant des formes néoplasiques bénignes, non infectantes. Puis, quand la lésion est maligne, cancéreuse, nous lui donnons le nom d'*épithéliome*. Épithéliome est pour nous synonyme de cancer épithélial, et nous ne connaissons pas d'épithéliomes bénins. L'épithéliome étant synonyme de cancer, un qualificatif en précise l'espèce par la mention de l'élément normal dont il dérive; un autre la variété en exprimant le degré de sa déviation de la forme normale; *typique*, s'il ressemble à cette forme normale et en conserve l'évolution; *métatypique* ou *atypique*, selon qu'il en a plus ou moins complètement perdu les apparences. Et nous rejetons le terme de carcinome qui, chez les auteurs français modernes, est synonyme d'épithéliome atypique, mais que les pathologistes allemands emploient dans un sens beaucoup plus étendu, d'où des confusions sans nombre.

L'évolution des cancers épithéliaux est particulièrement intéressante à ses phases

initiales et nous nous sommes efforcé dans une série de travaux d'en préciser la formation aux dépens des lésions antécédentes, des lésions précancéreuses dont l'existence nous a paru constante dans tous les cas où nous avons pu étudier un cancer vraiment à son début.

Ces lésions antécédentes sont de deux sortes : 1° *hétérotopies cellulaires par malformation du développement*; 2° *hyperplasies inflammatoires ou fonctionnelles, simples ou déjà individualisées en tumeur, adénome ou papillome selon les organes.*

Ce qui nous amène à distinguer des *cancers d'origine hétérotopique* et des *cancers d'origine hyperplasique*. Nous avons fourni des exemples de l'un et l'autre cas surpris tout à fait au début de leur formation.

Pour le cancer hétérotopique, nous avons tiré notre exemple de l'évolution maligne d'un groupe de cellules de nævus, formant une petite nodosité sous-cutanée, enlevée chirurgicalement. Et nous avons trouvé le début des cancers hyperplasiques en cherchant systématiquement dans les inflammations viscérales chroniques, dans les cirrhoses du foie, notamment les altérations hyperplasiques en voie de transformation cancéreuse. Les dessins que nous en avons donnés nous paraissent à ce point de vue absolument démonstratifs.

De même dans les voies biliaires, sous l'influence de la lithiase chronique, nous avons trouvé de petits cancers de la vésicule, de l'ampoule de Vater, où le processus cancéreux, déjà manifeste, paraissait la continuation directe de l'hyperplasie adénomateuse suscitée par le traumatisme des calculs.

Nous parlerons plus loin des faits semblables que nous avons étudiés à propos du cancer de l'estomac. En somme, dans tous ces cas de cancer étudié à son début, on le voit se développer aux dépens de lésions antécédentes, aux dépens de cellules déjà modifiées, soit par des conditions biologiques anormales, comme les cellules en hétérotopie des malformations du développement (*cancers d'origine hétérotopique*), soit par des processus irritatifs, irritation inflammatoire, fonctionnelle ou régénératrice, et alors l'évolution cancéreuse est constamment précédée d'une phase hyperplasique (*cancer d'origine hyperplasique*), hyperplasie simple, ou déjà individualisée en tumeur bénigne, adénome ou papillome (*cancer d'origine adénomateuse, cancer d'origine papillomateuse*). L'altération antécédente peut se faire encore d'autre manière, par changement du type cellulaire normal de la région en un type anormal résultant d'altérations inflammatoires plus ou moins anciennes, c'est le *cancer d'origine métaplasique*.

Dans la *croissance* et l'*extension* du cancer épithélial, nous avons distingué deux modalités dont la connaissance nous a paru particulièrement importante au point de vue de la genèse du processus; l'extension par *transformation* des éléments similaires, et l'extension par *substitution* des cellules cancéreuses aux tissus avoisinants.

Sur ce deuxième mécanisme nous n'insisterons pas. C'est le processus banal d'extension des cancers, qui se présente le même pour toutes les localisations du cancer, primitives ou secondaires et qui est d'ailleurs admis par tous les auteurs.

L'*extension par transformation* est au contraire beaucoup plus intéressante à considérer, car, même après la phase de début du cancer, alors que celui-ci a déjà atteint des dimensions plus ou moins considérables, ce qui est le fait habituel, dans les cas ordinairement soumis à notre observation, elle peut nous permettre encore de

retrouver et d'étudier le processus pathogénique qui a donné naissance à la néoplasie maligne. Cette opinion, contestée par le plus grand nombre des auteurs, nous nous sommes efforcé d'en fournir la démonstration, et nous y avons attaché une grande importance en raison des déductions qu'on en peut tirer.

Nous pensons, en effet, que dans un certain nombre de cas le cancer, non encore sorti du tissu ou de l'organe dans lequel il a pris naissance, peut s'étendre par transformation des éléments similaires, des éléments de même nature que ceux qui lui

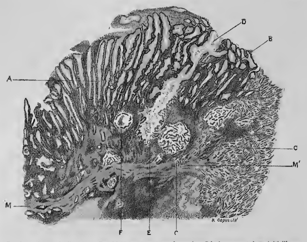


Fig. 9. — Cancer de l'estomac. Envahissement par transformation. Développement d'un épithéliome cylindrique typique aux dépens de glandes en hyperplasie adénomateuse (in *Cancer*).

A, B. Zone adénomateuse. — B, C. Épithéliome cylindrique typique. — D, E. Glande en voie de transformation. — F, G. Culs-de-sac plus complètement transformés. — M, M. Musculaire muqueuse.

ont donné naissance et qui se sont trouvés soumis aux mêmes causes modificatrices et préparatoires de l'évolution cancéreuse.

C'est qu'en effet, il s'agit là, en somme, d'un cas particulier du développement du cancer aux dépens des hyperplasies inflammatoires et des néoplasies bénignes, papillomes ou adénomes. La zone de tissus modifiés aux dépens desquels se développe le cancer peut être assez étendue pour que la transformation n'en puisse être immédiatement totale. Alors l'évolution cancéreuse peut, comme dans les cas de cancers primitifs multiples, se faire simultanément en plusieurs points distants, ou bien elle peut, et c'est la modalité que nous considérons présentement, se faire successivement en commençant par un seul point, pour s'étendre peu à peu, jusqu'à transformation totale de tous les éléments modifiés. Ainsi, alors même qu'une portion considérable du tissu hyperplasié a pu être transformée, que le cancer est déjà assez volumi-

neux et assez ancien, l'évolution formatrice peut ne pas être terminée, et l'observation, bien que tardive, permettra de retrouver encore des lésions initiales sur les bords de la tumeur ou de l'ulcération en voie d'extension.

Nous n'entendons donc nullement dire qu'il s'agisse en ces cas d'une transformation des éléments des tissus avoisinant le cancer, par une sorte d'action de présence ou d'infection propagée, mais bien de la continuation du processus formateur du cancer, dans les conditions mêmes où il a commencé.

Le *cancer de l'estomac, d'origine adénomateuse*, nous a paru particulièrement intéressant à cet égard. Les formations adénomateuses des glandes gastriques sont, en effet, en rapport avec une altération générale de la muqueuse par des processus de gastrite ancienne, et les *adénomes*, tumeurs visibles à l'examen à l'œil nu, ne sont que l'exagération de l'évolution adénomateuse, visible seulement au microscope et qui se rencontre diffuse dans des étendues le plus souvent considérables de la muqueuse. Il en résulte l'évolution successive de lésions glandulaires hyperplasiques, adénomateuses et cancéreuses qui peuvent ainsi être simultanément observées dans un estomac.

Nous en avons publié des exemples particulièrement probants dans nos travaux sur les polyadénomes gastriques, et les planches qui accompagnent notre mémoire, comme la figure que nous en avons publiée dans notre article sur les Tumeurs, du *Traité de Pathologie générale* de Bouchard, représentent très exactement le bord d'envahissement d'un cancer, et la succession des lésions d'hyperplasie adénomateuse et d'épithéliome infectant, l'épithéliome apparaissant dans les culs-de-sac hypertrophiés des glandes adénomateuses et se marquant d'abord par les changements morphologiques des cellules et ensuite par leur diffusion infiltrante dans les tissus sous-jacents à la muqueuse.

Nous sommes encore revenu sur ce point, avec de nouveaux faits, que nous avons décrits et figurés dans notre ouvrage sur le *Cancer*, et qui représentent également la genèse des cancers de l'estomac.

Ce mode d'extension s'observe d'ailleurs également pour les autres variétés de cancers, et nous avons rapporté des cas également démonstratifs de cancers cutanés, de cancers des lèvres, d'épithéliomes de la langue, etc.

L'intérêt de ces faits est en somme le même que celui des petits cancers au début, surpris tout à fait à l'origine de leur développement, de nous montrer la relation directe entre l'affection hyperplasique antécédente et le cancer consécutif, et de prouver ainsi l'importance pathogénique des affections précancéreuses.

Envahissement des tissus et dissémination des épithéliomes dans l'organisme. — Nous avons repris en détail, à propos des épithéliomes, l'étude de la dissémination du cancer dans l'organisme, et sans insister sur le détail des divers mécanismes que nous en avons exposés, nous mentionnerons plus particulièrement nos études de la migration lymphatique et de l'envahissement cancéreux du canal thoracique, dont nous avons rapporté plusieurs exemples qui nous ont permis de préciser le mode de l'envahissement des ganglions sus-claviculaires gauches, et de décrire le syndrome de l'oblitération complète du canal thoracique. Il se fait dans ces cas un œdème lymphatique généralisé, qui ne respecte que la tête et le membre supérieur droit, et l'on peut trouver à l'examen histologique une réplétion cancéreuse des lymphatiques de tous les organes et tissus, constituant une *généralisation par voie rétrograde*. Enfin des épanche-

ments pleuraux et péritonéaux se présentaient dans un cas avec un aspect chyliforme absolument typique, et résultant non d'une irruption de la lymphe arrêtée par l'oblitération du canal thoracique, mais seulement de l'abondance des cellules épithéliales cancéreuses en suspension dans les sérosités. Ainsi les épanchements chyliformes, aussi bien de la plèvre que du péritoine, peuvent être la manifestation d'une carcinose des séreuses, et représentent en ces cas une sorte de culture en milieu liquide des cellules épithéliales cancéreuses.

Formes et variétés des cancers épithéliaux. Classification des cancers épithéliaux. — On peut classer les cancers épithéliaux, et c'est le plan que nous trouvons adopté dans la plupart de nos traités, en considérant des types morphologiques en quelque sorte idéaux et auxquels on rapporte toutes les formes plus ou moins analogues. On décrit ainsi des épithéliomes cylindriques, des épithéliomes pavimenteux. des épithéliomes glandulaires que synthétiquement on réunit souvent sous le nom de carcinome, ou encore, et ce plan se retrouve plus fréquemment dans les auteurs allemands, on distingue d'une part les tumeurs de texture figurée, organoïdes, sous l'appellation de fibro-épithéliales (Borst, Ribbert) et, d'autre part, on englobe tous les épithéliomes moins typiques, formés de cellules incomplètement différenciées (Borst), d'épithéliomes affranchis (Ribbert), dans le chapitre du carcinome.

Ni l'une, ni l'autre de ces classifications ne nous paraît répondre à la réalité des faits.

D'abord chaque cancer représentant l'évolution pathologique d'une espèce cellulaire, il n'y a pas des cancers cylindriques, des cancers pavimenteux, des cancers glandulaires, mais bien des cancers épidermiques, des cancers hépatiques, des cancers biliaires, gastriques, etc., autant d'espèces cancéreuses que d'espèces cellulaires, et autant de variétés de ces espèces cancéreuses que de variétés cellulaires de déviation plus ou moins complète du type normal.

Les formes des cancers sont commandées par les formes cellulaires normales dont elles dérivent, et leurs variétés par les déviations plus ou moins grandes de ce type normal.

En second lieu, le processus cancéreux, tel que nous le comprenons, est un aboutissant, représente les dernières étapes d'une évolution dont les altérations hyperplasiques inflammatoires ou régénératrices, les tumeurs bénignes, adénomes ou papillomes, ou d'autres états de perturbation de la biologie cellulaire, tels que les hétérotopies du développement, représentent les stades initiaux.

Il est donc utile et même nécessaire, pour la compréhension du processus, de réunir pour chaque espèce de cancer les diverses étapes dans la série continue qu'elles constituent éventuellement.

Ainsi notre classification des cancers épithéliaux est celle même des tissus épithéliaux et pour chaque espèce et chaque variété nous sérions les formes pathologiques en : 1° *étape précancéreuse, hyperplasies, adénome ou papillome, hétérotopies par malformation du développement*; 2° *étape cancéreuse, formes typiques, métatypiques et atypiques, selon le degré de déviation plus ou moins complète du type cellulaire normal.*

Nous avons cherché, d'ailleurs, surtout à mettre en évidence les formes typiques.

Cancers de la peau et des muqueuses à épithélium pavimenteux stratifié. — Les revêtements d'épithélium pavimenteux stratifié qui tapissent les téguments cutanés, les

muqueuses des premières voies digestives, bouche, pharynx, œsophage, les cordes vocales du larynx, l'anus, le vagin et la face externe du col utérin, présentent assez de ressemblance dans leur structure pour que leurs évolutions néoplasiques soient comparables et puissent, sans trop forcer les analogies, être décrites en même temps. Mais nous faisons une place à part pour les annexes glandulaires de ces revêtements.

Stade précancéreux. Papillomes. — Un grand nombre de lésions cutanées représentent le stade hyperplasique précancéreux. Nous décrivons les *papillomes*, avec plusieurs variétés, selon que l'hypergenèse porte plus spécialement sur le revêtement épi-

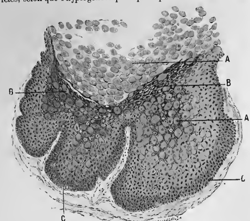


Fig. 10. — Acné varioliforme ou molluscum contagiosum (in *Les Tumeurs*).
A. Cellules dégénérées. — B. Couche à éléidine. — C. Couche génératrice.

thélial de surface, ou que la cause irritative intéresse le tissu conjonctif sous épidermique, comme dans les papillomes syphilitiques et tuberculeux;

A côté, nous plaçons la dyskératoses de Darier (parakératoses à pseudo-coccidies, psorospermoses), le molluscum contagiosum, le kératome sénile;

Et pour les muqueuses, les *leucoplasies*, dont les rapports avec l'évolution cancéreuse sont aujourd'hui généralement acceptés. Aussi, dans la description des épithéliomes des mêmes revêtements, donnons-nous de préférence des exemples dans lesquels l'évolution cancéreuse se montre associée et comme la continuation de l'évolution hyperplasique.

Comme formes nous décrivons l'*épithéliome pavimenteux typique*, caractérisé par la conservation de la morphologie et, dans une certaine mesure, de l'évolution normale des cellules épithéliales qui aboutit aux formations cornées et aux globes épidermiques;

L'*épithéliome pavimenteux métatypique*, qui se différencie du précédent par les anomalies de la morphologie et de l'évolution cellulaires. L'évolution cornée est incom-



Fig. 11. — Épithéliome pavimenteux typique de la langue (Épithéliome lobulé) (in *Les Tumeurs*).
A. Couche épithéliale épaissie. — B. C. Globes épidermiques de divers volumes. — D. Tissu conjonctif. — E. Fibres musculaires.

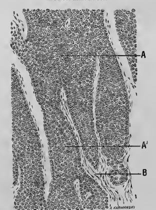


Fig. 12. — Épithéliome pavimenteux métatypique du col utérin (Épithéliome pavimenteux lobulé (in *Les Tumeurs*).
A. Cordons épithéliaux. — B. Stroma conjonctif.

plète, anomale, ou manque complètement. Les cellules, bien que de type épithélial sont plus petites, et ressemblent assez bien aux cellules de la couche basale de l'épiderme. D'où le nom d'épithéliome à cellules basales sous lequel Krompecher a cru devoir individualiser ces tumeurs. Cette dénomination, acceptée surtout en Allemagne, nous paraît inexacte, laissant supposer que l'origine de la lésion est dans la couche basale de l'épiderme, ce qui n'est nullement spécial à cette forme de cancer.

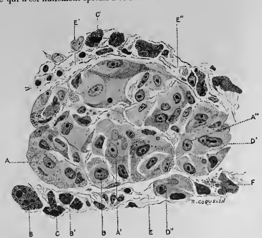


Fig. 13. — Épithéliome mélanique de la peau développé aux dépens d'un nævus pigmentaire (in *Le Cancer*).

A, A', A''. Cellules de type épithélial à pigment finement grenu. — B, B'. Cellules bourrées de grains pigmentaires sans noyau distinct. — C, C'. Cellules à noyau pycnotique. — D, D'. Nucléoles hypertrophiques. — E, E'. Stroma conjonctif. — F. Pigment libre par destruction des cellules.

Il y a d'ailleurs un grand nombre de formes métatypiques, et nous en décrivons de nombreux exemples.

Quant aux formes *atypiques* également nombreuses, elles se définissent d'elles-mêmes.

Dans la pathologie des téguments cutanés les *hétérotopies cellulaires* sont fréquentes, et peuvent donner naissance soit à des tumeurs bénignes, soit à des cancers.

Les *nævi* renferment des éléments cellulaires sur la nature desquels les anatomo-pathologistes sont actuellement en discussion. Nous avons admis, pour notre compte, que ces malformations complexes renfermaient à la fois des éléments épithéliaux et des éléments conjonctifs, les uns et les autres susceptibles de l'évolution néoplasique et pouvant donner naissance soit à des épithéliomes, soit à des sarcomes.

Parmi ces tumeurs développées aux dépens des *nævi* figurent un grand nombre de *tumeurs mélaniques*, et nous avons décrit des *épithéliomes* et des *sarcomes mélaniques*.

Nous avons aussi particulièrement insisté sur l'évolution du pigment dans ces tumeurs, montré qu'il dérivait d'une substance chromogène se transformant en pigment dans certaines circonstances et pouvant alors infiltrer soit seulement les cellules néoplasiques, soit aussi les éléments du stroma. Et nous avons ainsi expliqué les divergences des auteurs sur la nature soit épithéliale, soit conjonctive de ces tumeurs.

D'autres hétérotopies de la période embryonnaire constituent les *dermoïdes*, les



Fig. 14. — Branchiome malin du corps thyroïde. Épithéliome pavimenteux métatypique d'origine hétérotopique (in *Cancer*).

A. Masse épithéliomateuse. — B, B'. Cellules en kératinisation anormale. — C. Cellule néoplasique en karyokinèse. — D, D'. Vésicules thyroïdiennes à contenu colloïde.

cholestéatomes, les *résidus branchiaux*, qui tous fournissent éventuellement le point de départ des cancers. Nous avons notamment rapporté l'exemple d'un cancer développé aux dépens d'une loupe du cuir chevelu (61) et étudié plusieurs cas de branchiomes, de la région cervicale (195) et du corps thyroïde.

Tumeurs et cancers des glandes annexes des revêtements cutanés. — Nous avons plus particulièrement étudié les altérations des glandes sébacées, leurs formes hyperplasiques, les *adénomes sébacés*, et une forme de *cancer sébacé*, dont les lésions sont assez typiques pour permettre de reconnaître, par l'évolution même des éléments néoplasiques, l'origine glandulaire de la tumeur.

Les *adénomes sébacés* constituent une forme des mieux individualisée, parmi les

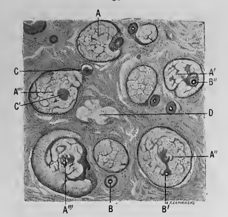


Fig. 15. — Adénome sébacé typique (in *Les Tumeurs*).
A. Glandes adénomateuses. — B. Follicules pileux. — C. Kystes sébacés.

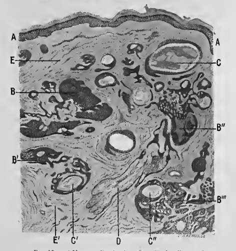


Fig. 16. — Adénome sébacé métatypique (in *Les Tumeurs*).
A. Épiderme. — B. Lobules adénomateux. — C. Kystes sébacés. — D. Glande sébacée en partie saine.
— E. Stroma conjonctif.

hyperplasies adénomateuses glandulaires, non seulement par leurs connexions avec les appareils pilo-sébacés, souvent faciles à établir par l'examen microscopique, mais aussi par la disposition générale des tissus néoformés en glande conglobée hypertrophique, et surtout par les caractères des éléments cellulaires, rappelant ceux des glandes normales. Nous en avons distingué deux formes principales :

1° Les *adénomes sébacés typiques*, qui se présentent comme des glandes hypertrophiées sans modification notable de leur texture et de la morphologie de leurs cellules, atteignent des proportions considérables tout en conservant leur forme générale et sont entourés d'une gangue fibreuse épaisse qui forme le stroma de la tumeur et la carac-

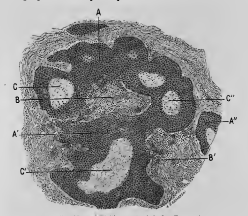


Fig. 17. — Epithéliome sebacé (in *Les Tumeurs*).
A. Lobules épithéliomateux. — B. Stroma conjonctif. — C. Portions en dégénérescence sébacée.

térise ainsi que tous les adénomes, comme néoplasie à la fois épithéliale et conjonctive.

2° Les *adénomes sébacés métatypiques*, que nous avons décrits pour la première fois avec M. Balzer, sont des tumeurs multiples, petites, disséminées en grand nombre sur la face et le cuir chevelu. Ces petites tumeurs sont constituées par un stroma de tissu conjonctif fibreux assez dense et de lobes et de lobules épithéliaux, formés de cellules petites à noyau fortement coloré, polyédriques et tantôt dessinant assez bien la figure d'une glande acineuse, tantôt réparties en tubes pleins, anastomosés en réseau, tantôt encore formant des masses cellulaires arrondies ou irrégulièrement découpées.

A ces hyperplasies des glandes sébacées correspond une forme cancéreuse et maligne que nous avons également mise en évidence et qui nous a paru mériter le nom d'*épithéliome sébacé* par suite de la persistance d'une évolution sébacée au sein des masses cellulaires en prolifération néoplasique. Nous en avons observé un exemple dans lequel une volumineuse tumeur de la région du cou se montrait au microscope

composée de masses épithéliales lobulées, infiltrées dans un stroma conjonctif dense. L'apparence des lobules était assez semblable à celle de culs-de-sac sébacés hypertrophiques et totalement dépourvus de conduit excréteur.

Bien que ces faits soient rares, ils nous ont paru intéressants surtout en ce point que ces diverses lésions adénomateuses et épithéliomateuses constituent en quelque sorte les divers stades d'une série pathologique. Nous n'avons pu, il est vrai, observer la transformation des unes dans les autres, mais les faits positifs que nous connais-

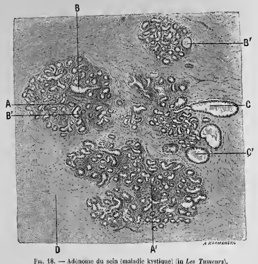


Fig. 18. — Adénome du sein (maladie kystique) (in *Les Tumeurs*).
A. Lobules adénomateux. — B. Dilatations kystiques acineuses. — C. Dilatations canaliculaires. — D. Stroma conjonctif.

sons pour d'autres variétés d'hyperplasies, pour celles des glandes gastriques par exemple, nous autorisent à la considérer comme possible.

Tumeurs et cancers de la glande mammaire. — En décrivant les diverses variétés des *adénomes du sein*, nous avons insisté sur la participation en proportions variables des éléments conjonctifs et épithéliaux à la constitution de ces tumeurs, nous expliquant la possibilité d'évolutions cancéreuses, soit sarcomateuses, soit épithéliomateuses, développées à leurs dépens.

Et nous avons montré l'intérêt de ces faits, pour expliquer les observations des expérimentateurs du cancer des souris, qui ont vu se succéder dans une même série de greffes des néoplasies épithéliales et des néoplasies conjonctives, un sarcome à cellules fusiformes après un épithéliome. Les tumeurs des souris sont précisément des

adénomes mammaires, c'est-à-dire des tumeurs à la fois épithéliales et conjonctives. Dans la majorité des cas, ces adénomes de la souris, où la végétation épithéliale paraît être le fait dominant, suivent l'évolution épithéliomateuse et forment des cancers épithéliaux. Mais leur tissu conjonctif est souvent, lui aussi, hyperplasique dans une certaine mesure, et comme les greffes sont toujours mixtes, c'est-à-dire à la fois épithéliales et conjonctives, il n'est pas étonnant que dans un nombre de cas, d'ailleurs

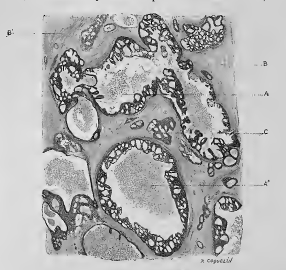


Fig. 19. — Épithéliome typique du sein (in *Cancer*).

B, A'. Cavités glandulaires et canaliculaires dilatées dont le revêtement épithélial a végété sur plusieurs couches en formations kystiques. — B, B'. Tissu conjonctif péricanaliculaire et péri-acineux formant le stroma. — C, C'. Amas épithéliaux proliférés dans le tissu interstitiel.

restreint, ce tissu conjonctif des adénomes soit également le point de départ d'une prolifération néoplasique. Il n'y a pas à proprement parler transformation d'une tumeur en une autre, mais manifestations successives des deux possibilités évolutives dont sont capables les néoplasies fibro-épithéliales, évolution épithéliomateuse, évolution sarcomateuse.

Parmi les *adénomes*, nous avons rangé la *maladie kystique* de Reclus dont la place nosologique a été et est encore discutée par les auteurs qui l'ont étudiée.

La maladie kystique représente l'évolution adénomateuse de la glande mammaire. C'est au niveau du sein une forme morbide analogue à la gastrite adénomateuse. Comme telle elle confine étiologiquement aux inflammations chroniques, comme telle aussi, elle représente un stade du processus néoplasique et peut évoluer en cancer;

nous en avons observé plusieurs exemples et nous en avons notamment publié un cas où le cancer consécutif présentait encore, même dans ses métastases, quelque chose de la structure particulière des hyperplasies adénomateuses.

C'est, en effet, aux hyperplasies adénomateuses que se rattachent les *épithéliomes typiques du sein*, qui rappellent encore dans leur structures les apparences glandulaires malgré les perturbations apportées par la prolifération néoplasique.

Cancers développés aux dépens des revêtements épithéliaux à épithéliums cylindriques et des glandes y annexées. — On décrit habituellement en opposition à l'épithéliome pavimenteux, dérivé des revêtements pavimenteux stratifiés, un type d'épithéliome cylindrique, formé de cavités plus ou moins régulières, tubuleuses ou arrondies, et tapissées d'une ou plusieurs couches de cellules cylindriques.

En réalité, il n'y a pas un type d'épithéliome cylindrique, mais il peut s'en développer, avec des différences tenant à leur lieu d'origine, non seulement aux dépens des revêtements muqueux tapissés d'épithélium cylindrique, mais encore aux dépens des conduits excréteurs des glandes de toutes variétés et aussi des culs-de-sac glandulaires et des parenchymes épithéliaux eux-mêmes.

D'où la possibilité d'un très grand nombre de variétés trop différentes pour être englobées dans une description d'ensemble.

Mais, d'autre part, ce n'est pas aux dépens des revêtements normaux, non modifiés, que se développe le cancer, et sous l'influence des inflammations chroniques qui préparent et produisent l'hyperplasie, les types cellulaires les plus différenciés, tels que l'épithéliome vibratile des voies aériennes par exemple. subissent une réduction morphologique vraisemblablement corrélative d'une réduction fonctionnelle concomitante et l'on rencontre surtout, dans ces cas, soit un épithélium cylindrique ou prismatique uniforme à protoplasme fortement coloré par les réactifs, soit un épithélium clair, muqueux, plus ou moins nettement caliciforme. Il est même curieux de constater que les cancers développés au niveau des muqueuses à revêtement de cellules vibratiles ne présentent jamais ce même type cellulaire et que les très rares cas publiés de cancers à épithélium vibratile ont été rencontrés dans des organes où cette espèce cellulaire n'existe pas normalement chez l'adulte et paraissent tous appartenir à la catégorie des cancers d'origine hétérotopique.

Les modifications inflammatoires précancéreuses peuvent même être plus complètes, et les formes cylindriques se trouvent remplacées par un revêtement polyédrique subissant des transformations évolutives qui rappellent, par leurs réactions colorantes tout au moins, le processus de kératinisation. De telles altérations ont été observées dans les voies aériennes, trachée, bronches, dans l'utérus, les voies biliaires, les uretères et les bassinets. Dans ces modifications les cellules paraissent changer de type et prendre un type nouveau correspondant à une autre espèce cellulaire que celle dont elles proviennent, d'où les noms de *métatypie* ou *métaplasie* cellulaires par lesquels on qualifie ces phénomènes. Et les uns y voient en effet un changement d'espèce cellulaire et les autres, qui, avec raison, ne peuvent admettre une pareille indifférence évolutive des éléments adultes, croient devoir invoquer pour les expliquer des anomalies de formation ou des hétérotopies remontant à la période embryonnaire. Ni l'une, ni l'autre de ces opinions ne nous paraît exacte.

Les métaplasies cellulaires de ce genre ne sont pas le résultat d'hétérotopies cel-

lulaires ou de malformations embryonnaires, car nous pouvons suivre leur développement sous l'influence des agents irritants et aux dépens des éléments normaux de la région. Il n'y a pas en réalité changement d'espèce, mais simplement déformation cellulaire. Et quand les revêtements cylindriques s'épidermisent ils ne se transforment pas cependant en épiderme. Il s'agit là, en réalité, d'une application des propriétés générales d'adaptation au milieu des éléments cellulaires.

L'intérêt spécial de ces faits et qui nous a engagé à les étudier avec prédilection, est que ces épithéliums métaplasiques subissent l'évolution cancéreuse et forment des cancers également métaplasiques, dont l'origine se trouve ainsi reliée directement au processus inflammatoire chronique initial.



Fig. 20. — Cancer des bronches. Épithéliome pavimenteux métaplasique à globes cornés (in *Les Tumeurs*).
A. Cellules épithéliales polyédriques. — B, B'. Globes épidermiques.

C'est particulièrement dans les *cancers* des *bronches* et du *poumon* que nous avons étudié ce mécanisme pathogénique.

Il existe, en effet, une forme d'épithéliome primitif du poumon et des bronches dont nous avons en 1886 publié la première observation française (et il n'existait à ce moment qu'une seule observation antérieure due à Friedlander) et qui se présente avec les apparences d'un épithéliome pavimenteux à globes et dégénérescence d'apparence cornée. Cette forme insolite dont nous avons depuis publié de nouveaux exemples, nous en avons fourni l'explication et déterminé la genèse, en étudiant les modifications des épithéliums respiratoires dans les inflammations chroniques, bronchites chroniques, sclérose pulmonaire, dilatation des bronches, même tuberculose fibreuse des poumons.

Dans la bronchite chronique, nous avons trouvé le revêtement épithélial formé de cellules polyédriques, superposées sur deux, trois, cinq et six couches et plus, reposant sur une muqueuse épaissie et dont les capillaires sont considérablement dilatés, tandis qu'à la surface une couche abondante de mucus rempli de globules de pus montrait sur les coupes histologiques l'agent d'irritation encore présent.

Voilà donc un type cellulaire de tout point analogue à celui du cancer pavimenteux des bronches et qui se développe dans des conditions que nous devons précisément incriminer comme favorisantes du développement du cancer, la métaplasie épithéliale marquant vraisemblablement un premier stade des transformations cellulaires dont le cancer sera l'aboutissant.

De même nous avons constaté au niveau des alvéoles dans la sclérose pulmonaire des modifications semblables du revêtement alvéolaire aboutissant à la formation d'un

épithélium cubique ou polyédrique disposé sur plusieurs couches et permettant de comprendre que l'épithéliome pavimenteux puisse également se développer aux dépens de ce revêtement.

Nous n'insisterons pas sur les autres formes de cancers du poumon et sur les exemples que nous en avons donnés.

Tumeurs et cancers de l'estomac. — C'est plus particulièrement au niveau de



Fig. 21. — Transformation du revêtement épithélial cylindrique cilié des bronches en épithélium pavimenteux stratifié dans un cas de bronchite chronique (in *Cancer*).

A, A'. Cellules polyédriques de la couche profonde du revêtement de la bronche enflammée. — B, B'. Cellules lamellaires de la surface. — C. Exsudat muco-purulent de la cavité de la bronche avec leucocytes plus ou moins dégénérés. — D. Chorion de la muqueuse infiltré de leucocytes. — E. Vaisseau capillaire dilaté.

l'*estomac* que nous avons recherché les relations du cancer avec les inflammations chroniques, simples ou hyperplasiques, adénomateuses et polypeuses.

La muqueuse gastrique est, en effet, avec une fréquence particulière, le point de départ des cancers épithéliaux. Elle est aussi, de toutes les portions du tube digestif, celle dont les inflammations et particulièrement les inflammations chroniques, de très longue durée, sont les plus communes. Et ces deux processus, inflammations chroniques et cancers, sont reliés par des altérations hyperplasiques, les *polyadénomes gastriques* qui nous permettent de suivre la série complète des altérations constitutives du processus néoplasique. Car les cancers gastriques sont pour la plupart d'origine hyperplasique.

Les *adénomes* ou *polyadénomes* gastriques sont des hyperplasies glandulaires qui, à leur maximum de développement, présentent la forme de tumeurs, tumeurs saillantes et circonscrites (polypes muqueux, polyadénomes polypeux), épaississements plus ou moins étendus de la muqueuse (polyadénomes en nappe) mais dont l'origine peut se retrouver dans les altérations glandulaires de la plupart des gastrites chroniques sous la forme initiale de l'*évolution adénomateuse* des glandes de l'estomac.

Dans les gastrites les plus banales et surtout dans les gastrites atrophiques avec évolution muqueuse des revêtements glandulaires, on trouve déjà de place en place dans la muqueuse, et contrastant avec la diminution de nombre des appareils glandulaires espacés dans un tissu conjonctif épaissi et riche en petites cellules, des glandes

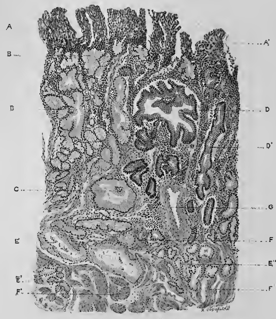


Fig. 22. — Évolution adénomateuse des glandes gastriques et formation du cancer aux dépens des adénomes (in *Cancer*).

A, A'. Surface de la muqueuse. Zone altérée par l'auto-digestion. — B, B'. Glandes muqueuses hyperplasiques. — C. Formation kystique. — D, D'. Glandes hyperplasiques à revêtement cylindrique coloré. — E, E', E''. Culs-de-sac glandulaires pénétrés dans la musculaire muqueuse. — F, F', F''. Musculaire muqueuse en partie dissociés par les tubes glandulaires. — G. Artériole.

hypertrophiées dont les culs-de-sac multipliés et rameux sont tapissés de hautes cellules cylindriques muqueuses.

A un degré plus avancé, ces glandes hypertrophiques sont confluentes, leurs tubes multipliés et ramifiés ne sont plus parallèles et dirigés perpendiculairement à a surface de la muqueuse, mais, recourbés en tous sens, ils apparaissent sur les coupes sectionnés sous des incidences variées; par place, ils présentent des dilatations kystiques. Et leurs revêtements épithéliaux sont muqueux ou cylindriques, uniformément

colorés, sans plus d'apparence des éléments sécréteurs peptiques, cellules bordantes ou cellules principales.

C'est l'exagération de ces hypertrophies glandulaires qui produit les formations polypeuses.

Les adénomes ou polyadénomes gastriques constituent en effet une étape plus avancée de ce processus à la fois régressif et hypertrophique. Et nous sommes autorisés à les regarder comme tels, parce que leurs lésions sont, au degré près, identiques à celles de ces glandes hypertrophiées de la gastrite; parce que cette forme de gastrite coïncide constamment avec eux. Nous avons d'ailleurs la preuve de leur origine irritative en rapport avec les processus inflammatoires chroniques, dans la fréquence avec laquelle nous les avons rencontrés au niveau des bords des vieux ulcères chroniques de l'estomac et du duodénum.

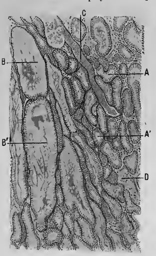


Fig. 25. — Polyadénomes gastriques (in *Les Tumeurs*). A. Tubes glandulaires hyperplasiés. — B. Tubes dilatés. — C. Vaisseaux sanguins. — D. Stroma.

Les polyadénomes gastriques sont constitués par l'hypertrophie simultanée de tout un groupe de glandes voisines, qui, en augmentant considérablement de volume par suite de la multiplication de leurs tubes et de leurs culs-de-sac, arrivent à faire une saillie notable à la surface de la muqueuse et forment ainsi une sorte de papule, l'*adénome plat*.

L'hypertrophie muqueuse augmentant, la saillie se pédiculise et ainsi sont constitués les *polypes muqueux*, petites tumeurs de volume variable, solitaires ou nombreuses, qui peuvent se rencontrer dans les divers points de la muqueuse gastrique, plus fréquentes cependant dans la région pylorique ou au voisinage. La tumeur est essentiellement constituée par des glandes hypertrophiées, tantôt encore facilement reconnaissables dans leurs diverses parties, tantôt, en raison de la multiplicité de leurs culs-de-sac et des sinuosités qu'ils décrivent, difficilement identifiables. Malgré l'intensité de la prolifération épithéliale qui leur a donné naissance, ce sont néanmoins à ce stade des productions bénignes et nous en avons la preuve dans l'intégrité de la musculaire muqueuse qui limite nettement les culs-de-sac glandulaires hypertrophiés.

L'hyperplasie adénomateuse des glandes gastriques peut revêtir d'autres formes. Dans les *polyadénomes en nappe*, forme que nous avons décrite le premier, dans notre *Mémoire des Archives de Physiologie*, de 1888, l'hyperplasie intéresse, soit la totalité des appareils glandulaires de l'estomac, soit tout au moins une zone très étendue de la muqueuse Celle-ci, extrêmement épaissie, forme des plis volumineux, exubérants, comparables aux circonvolutions cérébrales. Et à l'examen microscopique, on voit que

l'hypertrophie glandulaire s'est effectuée avec des caractères un peu différents des types précédemment signalés. Les glandes ont conservé leur direction rectitigne, elles se sont allongées démesurément, surtout dans leur portion exerétoire, et ce n'est guère que l'extrémité tout à fait terminale du cul-de-sac qui se replie et se contourne. Les types cellulaires sont aussi différents et l'on rencontre surtout un épithélium petit, cubique, coloré.

Une forme, que nous avons plus récemment décrite, nous a paru particulièrement démonstrative, au point de vue pathogénique, c'est le *polyadénome à centre fibreux*. La plupart des adénomes gastriques sont des hyperplasies de la muqueuse, sans lésions notables de la sous-muqueuse, l'irritation génératrice paraît avoir agi sur ou dans la muqueuse, ce qui est le cas de la plupart des causes de gastrites. Dans la forme de polyadénome à centre fibreux, les polypes présentent à leur centre un noyau conjonctif d'épaississement sous-muqueux tantôt purement fibreux et comme cicatriciel, tantôt encore infiltré de petites cellules, comme un tissu conjonctif d'inflammation subaiguë. Et tout autour, la muqueuse présente la même hyperplasie glandulaire que dans les autres formes de polyadénomes. Il semble donc que, dans ces cas, l'hyperplasie glandulaire soit provoquée par une action irritative sous-muqueuse, dont le noyau fibreux reste le témoignage. Cette physionomie très spéciale de la lésion adénomateuse, nous l'avons retrouvée en grande partie semblable dans un petit cancer de l'estomac, épithéliome de type cylindrique, ayant transformé toute la muqueuse et envahissant la sous-muqueuse au niveau de laquelle, au centre même de la tumeur cancéreuse, on trouvait un noyau fibreux identique à celui des adénomes polypeux qui se rencontraient en même temps dans le même estomac. Preuve certaine, ce nous semble, que les tubes manifestement épithéliomateux de la surface résultaient de la transformation d'une lésion primitivement adénomateuse et semblable à celle qui existait encore à côté non transformée.

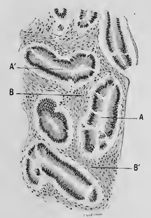


Fig. 24 — Cancer de l'estomac. Épithéliome cylindrique typique (in *Les Tumeurs*).
A. Tubes épithéliomateux. — B. Stroma conjonctif.

Nous avons pu d'ailleurs observer et décrire l'évolution cancéreuse de toutes les formes adénomateuses que nous venons d'énumérer. *Ce sont là des faits dont nous avons été le premier à fournir la démonstration.*

Toutes les fois que nous avons pu examiner un cancer gastrique en formation, soit parce que la lésion était réellement initiale, soit parce que l'extension se faisait suivant le mode de la *transformation*, nous avons constamment rencontré, au début du cancer, des lésions adénomateuses des glandes gastriques.

Dans les cas particulièrement favorables à l'observation, on voit, dans les glandes

hyperplasiées, le cancer se différencier par la végétation plus active des épithéliums et aussi par les modifications morphologiques de leurs cellules. Ainsi, dans les adénomes à cellules muqueuses, les cellules cancéreuses qui leur succèdent présentent souvent un protoplasma plus dense, finement granuleux, plus fortement coloré; le noyau est

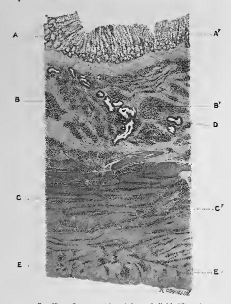


Fig. 25. — Cancer gastrique à forme de linitis (*Cancer*).

A, A'. Couche muqueuse dont les glandes pour la plupart en transformation muqueuse sont séparées par des traînées de cellules cancéreuses. — B, B'. Sous-muqueuse, épaissie, scléreuse et renfermant des amas de cellules cancéreuses. — B. Vaisseaux. — C, C'. Musculaires dont les couches sont séparées par des infiltrats de cellules épithéliales. — E, E'. Couche péritonéale sclérosée et infiltrée de cancer.

également plus chromatique et l'on exprime assez bien l'apparence de ces cellules en disant qu'elles prennent un aspect indifférent.

Cependant, et même sans changement de la morphologie cellulaire, le cancer se manifeste par la végétation des tubes épithéliaux qui conservent leur apparence glandulaire, végètent hors de leur couche normale, traversent la musculaire muqueuse et envahissent la sous-muqueuse.

Dans les polyadénomes en nappe, dont le type cellulaire est fréquemment un épithélium petit, bas, cubique, à gros noyau et protoplasma coloré, le cancer se développe presque sans changement de la forme cellulaire et se reconnaît seulement

à cette végétation dans la profondeur par perforation de la musculaire muqueuse.

Nous avons décrit les diverses formes des cancers de l'estomac, *formes typiques* à cellules cylindriques, formes *métatypiques* et *atypiques*; parmi ces dernières, nous signalerons la *linitis*, dont la nature cancéreuse a été contestée, et est encore actuellement mise en doute à l'étranger, et les *cancers colloïdes*, dont nous avons montré la filiation dégénérative aux dépens d'épithéliomes cylindriques.

Cancers et tumeurs de l'intestin. — Dans le duodénum, nous avons observé égale-

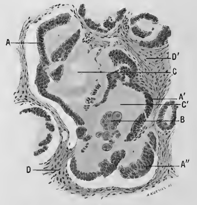


Fig. 26. — Cancer de l'estomac. Épithéliome atypique en dégénérescence colloïde (*Les Tumeurs*).

Un alvéole du cancer, tapissé irrégulièrement en A, A', A'' d'un épithélium polymorphe, polyédrique ou cylindrique et renfermant dans sa cavité une masse colloïde amorphe et translucide. — C, C'. Avec des cellules épithéliales desquamées, globuleuses et chargées de matière colloïde. — D, D'. Stroma conjonctif limitant les alvéoles.

ment des adénomes des glandes de Brunner développés autour d'ulcères chroniques de la région. Et nous avons fourni des exemples des principaux types de cancers de l'intestin grêle, du gros intestin et de l'appendice.

Cancers et tumeurs de l'utérus. — Comme la muqueuse gastrique, la muqueuse utérine est le siège d'hyperplasies adénomateuses, dont la fréquence paraît bien en rapport avec la fréquence également prédominante des cancers qui s'y développent. Parmi les formes adénomateuses que nous en avons décrites, nous citerons plus particulièrement l'*adénome utérin à stroma sarcomateux*. Semblable à la tumeur adénomateuse que nous avons signalée parmi les tumeurs de la glande mammaire, celle de la muqueuse utérine est plus nette encore. Les culs-de-sac glandulaires hyperplasiques sont entourés d'un tissu uniquement formé de cellules conjonctives de type fusiforme, absolument semblables, comme le montre la figure que nous en avons donnée, à celles du sarcome du tissu conjonctif commun. La néoplasie est donc mixte, épithéliale et conjonctive, et de fait, ces tumeurs peuvent aussi bien être le point de départ d'épithé-

liomes que de sarcomes, représentant ainsi une étape éventuelle de deux évolutions néoplasiques différentes.

Dans les cancers de cet organe, à côté de formes typiques, cylindriques, nous avons décrit des formes métatypiques et métaplasiques, polyédriques, et développées aux dépens des cellules de la muqueuse et de ses glandes semblablement modifiées par des inflammations chroniques antérieures.

Cancers et tumeurs des glandes annexes du tube digestif. — Nous passerons rapidement sur les *cancers des glandes salivaires et buccales* pour nous étendre plus

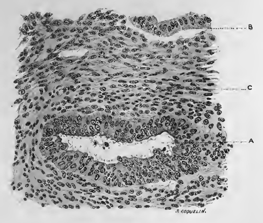


Fig. 27. — Adénome utérin à stroma sarcomateux (*Cancer*).

A. Glande hyperplasique où l'épithélium paraît disposé sur plusieurs couches en raison de l'incidence très oblique de la coupe. — B. Portion d'une glande voisine à revêtement cylindrique régulier. — C. Stroma de cellules fusiformes.

longuement sur les *cancers du foie* à propos desquels notre contribution est plus importante.

Adénomes et cancers du foie. — L'hyperplasie adénomateuse est commune dans le foie, et nous avons pu également pour cet organe sérier les altérations hyperplasiques et néoplasiques, soit par l'étude du cancer au début, au cours des inflammations chroniques, des cirrhoses et dont nous avons précédemment parlé, soit par la juxtaposition des types adénomateux et des types cancéreux assez semblables dans leur morphologie générale pour pouvoir être considérés comme apparentés.

Nous avons, en effet, décrit trois formes d'*adénomes hépatiques*, qui correspondent assez exactement aux trois formes les plus typiques des cancers du foie.

La première forme, qui correspond le plus souvent à l'évolution nodulaire des cirrhoses, est caractérisée par l'hyperplasie des trabécules hépatiques (*adénome trabéculaire*) avec hypertrophie de leurs cellules, mais sans modifications notables de leurs

apparences. A cette forme correspond le cancer hépatique le plus typique, l'*épithéliome trabéculaire* de Hanot et Gilbert. L'épithéliome trabéculaire était, antérieurement aux travaux de Gilbert, dénommé *adénome du foie*, appellation fautive, qui, ainsi que l'a montré cet auteur, ne saurait convenir à une affection essentiellement maligne. C'est, en effet, un vrai cancer, mais qui présente ce double intérêt, et d'être constitué par des éléments encore très typiques, très voisins des apparences normales, et d'être

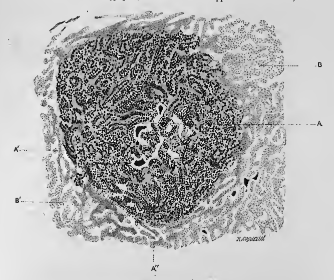


Fig. 28. — Cancer primitif du foie. Épithéliome tubuleux.
A, A', A''. Tubes épithéliomateux à revêtement cellulaire régulier. — B, B'. Parenchyme hépatique sain avoisinant.

manifestement en relation génétique avec une inflammation chronique antécédente, puisqu'il se développe dans les foies cirrhotiques.

La deuxième forme adénomateuse se rencontre également dans les cirrhoses; c'est l'*adénome acineux*. Nous l'avons prise comme exemple dans notre étude des cancers du début, les divers stades que nous en avons observés et figurés nous permettant une démonstration presque schématique de la succession des lésions. Les lobules adénomateux se différencient dans la cirrhose par l'ordination des cellules en revêtements cavitaires dessinant un acinus à centre biliaire, et l'on trouve tous les degrés, depuis le simple épaississement des travées lobulaires encore conservées, jusqu'à la transformation complète acineuse de tout un groupe de lobules. Le *cancer hépatique de type acineux* reproduit les mêmes apparences, il est formé de cellules volumineuses du

double des cellules normales, disposées en lobules arrondis, avec une lumière centrale autour de laquelle sont régulièrement rangées les cellules. Et cette disposition se retrouve aussi bien dans les noyaux secondaires métastatiques.

La troisième forme d'adénomes hépatiques se présente avec une apparence histologique qui au premier abord peut rendre leur origine discutable et les faire considérer plutôt comme dérivant des conduits biliaires que du parenchyme lobulaire. Ils sont en effet formés de tubes sinueux tapissés d'un épithélium cubique, à gros noyau rond, et ressemblent davantage au revêtement prismatique des conduits biliaires des espaces portes qu'aux cellules des trabécules lobulaires. C'est cependant à une transformation de ces dernières qu'une étude attentive nous a conduit à les rattacher; nous pensons qu'elles dérivent des cellules hépatiques par un processus régressif et c'est pourquoi nous rangeons dans les *adénomes hépatiques*, variété *tubuleuse*, les petites tumeurs qu'elles constituent.

De cette forme adénomateuse, nous avons rapproché l'*épithéliome hépatique tubulé* qui se montre également constitué par des proliférations de cellules petites, cubiques, à gros noyau et disposées en revêtements tubulés, en tubes cellulaires creux, ramifiés et anastomosés dans un stroma extrêmement peu développé.

Adénomes et cancers biliaires. — Si nous ne considérons pas comme d'origine biliaire l'adénome tubuleux du foie, nous connaissons cependant des formations adénomateuses aux dépens des conduits biliaires intra-hépatiques. Ces vrais *adénomes biliaires* se reconnaissent surtout à leur siège dans les espaces portes et leurs connexions avec les vaisseaux biliaires préexistants. Dans les voies biliaires extra-hépatiques, vésicule, et conduits hépatique, cystique ou cholédoque, l'hyperplasie glandulaire, provoquée surtout par l'irritation chronique des calculs, aboutit à des formations adénomateuses, dont l'évolution cancéreuse est possible, nous l'avons décrite et pour la vésicule et dans le cholédoque, particulièrement au niveau de son extrémité terminale, l'ampoule de Vater. Et cette succession de lésions est particulièrement démonstrative au point de vue de l'origine irritative du cancer, puisque le *primum movens*, facile à constater, et qui existait dans tous les cas que nous en avons rapportés est l'irritation mécanique de la muqueuse par le traumatisme des calculs.

Nous n'insisterons pas sur les variétés histologiques de ces adénomes et de ces cancers biliaires, non plus que sur le *cancer du pancréas* dont nous avons surtout décrit la forme typique.

Tumeurs et cancers des glandes viscérales et des parenchymes épithéliaux. — *Tumeurs et cancers du rein et des voies urinaires.* — Le rein est un organe où se rencontrent également des altérations hyperplasiques de tout degré, et notamment des formations adénomateuses, dont nous avons distingué deux formes principales : les *adénomes canaliculaires ou tubulaires*, formés de tubes épithéliaux anastomosés et contenus dans un tissu conjonctif très vasculaire; les *adénomes papillaires ou cavitaires* qui présentent un degré de métatypie plus complet et sont formés de cavités renfermant un nombre plus ou moins considérable de saillies arborescentes tapissées de cellules épithéliales cubiques, cylindriques, ou infiltrées de graisse.

Mais nous ne rangeons pas dans les adénomes, et encore moins dans les cancers, l'évolution polykystique des reins, le gros rein polykystique que nous avons considéré dans l'étude que nous en avons faite, comme une malformation d'origine congénitale,

à évolution progressive, mais sans tendance réellement proliférative et néoplasique.

Les adénomes du rein présentent avec les cancers les mêmes relations que nous avons observées dans les autres organes. Parmi les formes de cancer du rein que nous avons décrites nous citerons :

L'*épithéliome tubuleux* qui représente la forme la plus typique; il ressemble à l'adénome tubuleux dont il dérive vraisemblablement, et il rappelle d'assez près l'aspect des tubuli, du moins tels qu'ils se présentent avec leur épithélium modifié au

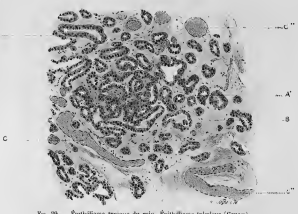


Fig. 29 — Épithéliome typique du rein. Épithéliome tubuleux (*Cancer*).
A, A'. Tubes épithéliomateux. — B. Stroma conjonctif. — C, C', C''. Capillaires sanguins.

cours des processus inflammatoires chroniques, des néphrites interstitielles notamment.

L'*épithéliome végétant métatypique*, qui nous paraît être la forme la plus fréquente et qui présente des rapports morphologiques évidents avec les adénomes papillaires, se caractérisant par des cavités tapissées d'un revêtement régulier de cellules cylindriques ou cubiques et dans lesquelles s'épanouissent des végétations arborescentes tapissées d'un semblable revêtement épithélial.

Et une forme nouvelle que nous avons dénommée *épithéliome de type fœtal* parce que, paraissant dériver manifestement de l'évolution néoplasique d'une malformation embryonnaire ou fœtale, elle est essentiellement constituée par des lobules épithéliomateux dont les cellules présentent les plus grandes ressemblances avec les cellules des tubuli du rein fœtal. Ressemblance telle qu'elle nous a incliné à les considérer comme de même nature et à voir dans ces nodules néoplasiques une prolifération épithéliale typique dérivée des cellules des tubuli du rein fœtal.

Le rein renferme en outre des tumeurs qui proviennent d'*hétérotopies cellulaires*, et notamment des *hétérotopies surrénales*, formant soit des *adénomes*, soit des *cancers surrénaux du rein*, dont nous avons rapporté des exemples.

A propos de ces hétérotopies surrénales du rein, nous avons fourni l'explication de

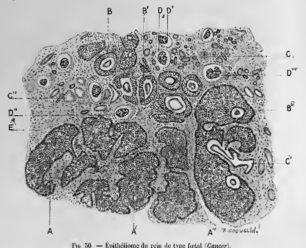


Fig. 30. — Épithéliome du rein de type fœtal (*Cancer*).

A, A', A''. Ilots néoplasiques limités par une couche périphérique de cellules cylindriques. — B, B', B''. Manchons néoplasiques péritubulaires. — C, C', C''. Tubuli rénaux. — D, D', D''. Glomerules. — E, E'. Tissu conjonctif fœtal, riche en cellules.

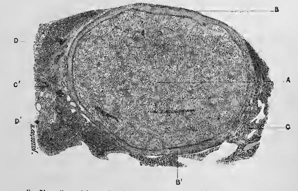


Fig. 31. — Hypernéphrome du rein. Adénome graisseux, surrénal, intrarénal (*Cancer*).

A. Adénome à cellules claires. — B. Capsule fibreuse limitante. — C. Tissu rénal sclérosé. — D, D'. Glomérules.

ce fait, constaté par la plupart des auteurs, que c'est surtout dans les reins atteints de



Fig. 32. — Cancer typique du testicule. Épithéliome séminifère ou séminal.

néphrite interstitielle qu'elles ont été rencontrées. On en avait tiré argument pour contester leur nature surrénale et admettre que ces petites tumeurs étaient en réalité



Fig. 33. — Épithéliome papillomateux de l'ovaire (in *Les Tumeurs*).
A. Végétations arborescentes tapissées d'un revêtement continu de cellules cylindriques. — B. Stroma de tissu conjonctif lâche.

des adénomes graisseux du rein. Nous avons montré que le rapport qui unit ces productions aux néphrites était de toute autre nature.

Il y a en effet une relation manifeste entre les altérations hyperplasiques des glandes surrénales et les néphrites parvenues au dernier terme de leur évolution. Or, cette action spéciale des néphrites sur le tissu surrénal s'exerce également sur les îlots surrénaux hétérotopiques et provoque l'hyperplasie graisseuse des germes surrénaux intrarénaux, qui deviennent ainsi apparents, forment tumeur et sont aisément reconnus à l'examen macroscopique des organes malades.

Cancers du bassinet, des uretères, des voies urinaires inférieures. — Nous en

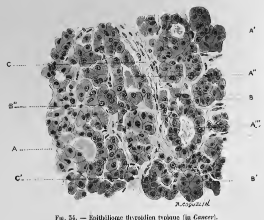


Fig. 34. — Épithéliome thyroïdien typique (in *Cancer*).

A, A', A''. Cavités tapissées d'un revêtement épithélial régulier et renfermant de la substance colloïde. — B, B', B''. Acinis formés d'amas cellulaires pleins. — C, C'. Stroma conjonctif.

signalerons seulement les formes pavimenteuses et les rapports qu'elles présentent avec les inflammations leucoplasiques et avec la lithiase.

Épithéliomes du testicule. — La forme typique est surtout intéressante par la morphologie très semblable aux cellules séminifères normales, et par les erreurs fréquemment commises à son sujet, la confusion avec le lymphadénome dont nous avons expliqué les causes tenant à des imperfections de technique.

Épithéliomes de l'ovaire. — Des épithéliomes de l'ovaire nous avons distingué trois formes macroscopiques : *tumeurs kystiques*; *tumeurs végétantes*; *tumeurs solides*. Nous avons considéré l'épithélium des follicules de de Graaf comme le point de départ habituel des épithéliomes kystiques, et nous avons montré, dans les ovaires atteints d'inflammation chronique, des formes cellulaires hyperplasiques ou métaplasiques intermédiaires.

Histologiquement, nous avons décrit les processus de végétation endokystique et exokystique qui constituent les cancers épithéliaux les plus typiques de l'ovaire.

Tumeurs et cancers des glandes vasculaires sanguines. — Comme lésions adéno-

mateuses des *capsules surrénales* nous avons particulièrement étudié l'adénome

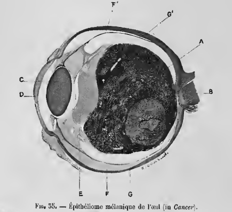


Fig. 35. — Épithéliome mélanique de l'œil (in *Cancer*).
A. Tumeur mélanique. — C. Nerf optique. — C. Cristallin. — D. Cornée. — E. Exsudats amorphes. — F, F'. Rétine. G, G.' Sclérotique.

graisseux, et nous avons montré que, contrairement à l'hyperplasie corticale diffuse, qui se voit en relation constante avec les néphrites, et surtout les néphrites intersti-



Fig. 36. — Gliome cérébral. Cellules névrogliques à prolongements multiples, isolées par dissociation (in *Les Tumeurs*).

tielles atrophiques, il se rencontrait aussi bien chez des sujets dont les reins étaient restés absolument sains.

Nous avons décrit une forme de *cancer surrénal* que nous avons considérée comme typique, parce que la texture générale des ilots cancéreux rappelait assez bien la disposition des cordons cellulaires de la glande.

Nous n'insisterons pas sur les *tumeurs et cancers du corps thyroïde*, du *thymus*, de l'*hypophyse* et parmi ceux des *organes des sens*, nous citerons seulement l'*épithéliome mélanique de la rétine*, qui formé de cellules très typiques, présentant exactement les apparences morphologiques des cellules épithéliales pigmentées de la rétine,

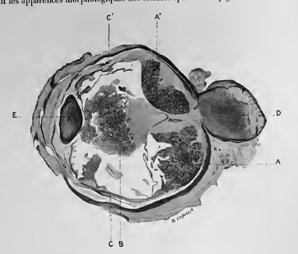


Fig. 37. — Gliome de la rétine (in *Cancer*).

A, A'. Rétine transformée par la prolifération néoplasique. — B. Masse du gliome envahissant la chambre postérieure. — C, C'. Portion antérieure de la rétine moins altérée. — D. Nerf optique épaissi par l'infiltration gliomateuse. — E. Cristallin.

nous a permis, par un exemple démonstratif, de réfuter l'opinion des auteurs qui, comme Ribbert, ont voulu ranger toutes les tumeurs mélaniques dans les néoplasies conjonctives, en en attribuant l'origine aux cellules conjonctives pigmentées, les chromatophores. Nous avons d'ailleurs, dans les cancers cutanés, décrit de vrais *épithéliomes mélaniques*, mais l'exemple de l'*épithéliome mélanique de l'œil* est encore plus probant en raison de la netteté plus grande de la morphologie cellulaire.

Enfin, nous avons terminé la description des épithéliomes par les *cancers du tissu nerveux*, comprenant les *gliomes des centres* et les *gliomes périphériques*, et plus particulièrement ceux de la rétine.

Cancers des tissus conjonctivo-vasculaires. Sarcomes. — Nous avons réuni sous le nom de *sarcomes*, pour les décrire en parallèle aux *épithéliomes*, les néoplasies malignes développées aux dépens des tissus conjonctivo-vasculaires, en y joignant les

néoplasies des tissus musculaires certainement apparentées et dont les formes néoplasiques présentent d'étroites affinités avec les néoplasies proprement conjonctives.

Nous avons ainsi donné au terme *sarcome* une extension un peu plus grande qu'il n'est d'usage; mais, comme nous l'avons montré en faisant l'historique de la question, l'emploi de ce terme a toujours été singulièrement arbitraire, et même encore aujourd'hui, le chapitre des sarcomes constitue un des points les plus embrouillés de la pathologie des tumeurs, en raison de la grande variété des opinions émises par les divers auteurs, ce qui résulte d'ailleurs de la grande difficulté du sujet.

Nous avons surtout cherché à rattacher chaque forme de sarcome, si atypique soit-elle, au tissu qui lui a donné naissance; aussi avons-nous attribué une particulière importance à la classification de ces tumeurs.

Classification des sarcomes (155). — Des difficultés que rencontre la classification des sarcomes, la principale est la fréquence des formes atypiques de ces néoplasies, ce qui résulte du bouleversement considérable que le processus néoplasique apporte dans la morphologie des éléments conjonctifs et dans la texture des tissus qu'ils constituent. Une deuxième difficulté résulte de la fréquence avec laquelle se rencontrent dans une même tumeur des formes cellulaires différentes, associées dans le processus néoplasique et qui vient de la différenciation souvent incomplète de ces éléments, revêtant des aspects multiples selon les adaptations fonctionnelles auxquelles ils sont soumis. Pour parer à la première difficulté, nous nous sommes efforcé de rapprocher des formes néoplasiques les formes inflammatoires les plus proches, les altérations morphologiques des cellules néoplasiques étant en réalité semblables aux altérations inflammatoires des éléments normaux correspondants. Et, tenant compte de la seconde, nous avons admis des groupements assez larges et basés uniquement sur les adaptations fonctionnelles des éléments cellulaires, ces adaptations fonctionnelles commandant la morphologie des cellules aussi bien à l'état normal que dans leurs déviations pathologiques. Nous classons donc de la manière suivante les diverses formes des sarcomes, suivant les tissus qui leur donnent naissance.

1° *Sarcomes du tissu conjonctif commun.* — Ils correspondent morphologiquement aux altérations inflammatoires conjonctives, aiguës, subaiguës et chroniques et comprennent des formes relativement typiques comme le *fibro-sarcome*, des formes métatypiques comme le *myxo-sarcome*, et des formes atypiques, *sarcome à cellules fusiformes*.

L'ubiquité du tissu conjonctif commun dans ses diverses adaptations, son rôle de trame interstitielle de tous les organes et tissus, font que ses formes néoplasiques se rencontrent non seulement dans les régions proprement conjonctives, mais peuvent aussi éventuellement se trouver dans tous les organes; elles peuvent également être décrites parmi les tumeurs des os, qui rentrent dans notre deuxième classe sous le nom commun d'ostéo-sarcomes, et sans qu'à proprement parler, ces tumeurs appartiennent au tissu osseux ou plutôt à la différenciation osseuse des tissus conjonctifs.

2° *Sarcomes des tissus de charpente.* — Les sarcomes des tissus de charpente, os et cartilage, correspondent à des formes hyperplasiques, *cal*, *exostoses* et *hyperostoses*, *ostéites hyperplasiques*, *ecchondroses*, et comprennent des formes typiques, *enchondrome*, *tumeurs à myéloplaxes*, à *ostéoblastes* et des formes plus ou moins métatypiques ou atypiques, *chondrosarcome*, *ostéosarcome*. Comme nous venons de le dire,

des tumeurs, purement conjonctives, peuvent également se développer dans les os, et il peut en outre y avoir combinaison de néoplasies conjonctives communes avec les néoplasies osseuses ou cartilagineuses.

Nous nous sommes efforcé, bien que la chose ne fût pas toujours facile, de séparer les néoplasies d'*origine médullaire*, des néoplasies du *tissu de charpente*, la différenciation fonctionnelle des éléments de la moelle les séparant des éléments de la charpente, autant dans leurs évolutions pathologiques que dans leur fonctionnement normal. Et c'est là un point sur lequel aucun auteur n'avait jusqu'à présent insisté.

3° *Sarcomes des tissus hémo et lymphopoiétiques, moelle osseuse, ganglions, rate.* — Ces tissus représentent les adaptations fonctionnelles les plus importantes et les plus complexes des tissus conjonctivo-vasculaires. Leurs néoplasies ont été jusqu'à présent décrites en des chapitres différents de pathologie et d'anatomie pathologique, les *néoplasies médullaires* figurant dans les *ostéosarcomes*, les *néoplasies du tissu lymphatique* étant disséminées partie dans les *sarcomes à petites cellules rondes* des auteurs, partie dans les *ostéosarcomes*, partie enfin dans les *lymphadénomes* que le plus grand nombre des traités ne font pas rentrer dans les sarcomes. De même pour les néoplasies de la rate.

L'association fonctionnelle de ces tissus est cependant aujourd'hui un fait bien établi. Leurs altérations hyperplasiques sont également associées, comme en témoigne l'histoire des *leucocytémies*, des *adénies* et des *hypersplénies*. Leurs néoplasies doivent être également associées. C'est ce que nous avons essayé de faire en les décrivant dans un chapitre commun où nous avons passé en revue, d'abord les formes hyperplasiques, le plus souvent diffuses, *myélomatoses* et *lymphomatoses*, puis les formes néoplasiques pour la plupart métatypiques ou atypiques, et décrites sous les noms de *myélomes*, de *chloromes*, d'*ostéosarcomes*, de cancers de la rate et des ganglions lymphatiques.

4° *Sarcomes des tissus endothéliaux et périthéliaux, des vaisseaux et des séreuses. Endothéliomes et périthéliomes.* — Aux néoplasies proprement vasculaires, endothéliomes et périthéliomes, nous joindrons les néoplasies du revêtement des séreuses. Nous réunissons ainsi des néoplasies caractérisées par la prolifération des cellules endothéliales, cellules plates spécialisées dans la fonction de revêtement des cavités et sans tenir compte de leur origine embryogénique, les cellules de revêtement des grandes séreuses pleurale et péritonéale, bien que d'origine épithéliale se comportant dans leurs évolutions inflammatoires et néoplasiques, de la même manière que les cellules plates vasculaires, d'origine différente par conséquent, mais de différenciation morphologique et fonctionnelle analogue.

5° *Sarcomes mélaniques.* — Bien que n'admettant pas la conception de Ribbert qui considère les sarcomes mélaniques et même toutes les tumeurs mélaniques comme dérivant uniquement d'une cellule spécialement différenciée dans la fonction pigmentaire, la *chromatophore*, nous ferons néanmoins une classe à part de ces sarcomes pigmentés, la fonction pigmentaire si intensivement exagérée dans les cellules de ces tumeurs, alors même qu'elle n'est pas exclusivement spéciale d'un type cellulaire défini, justifiant cependant un groupement à part.

6° *Sarcomes des tissus musculaires.* — Les tissus musculaires ne sont pas habi-

tuellement rangés dans le groupe des tissus conjonctifs; ils présentent cependant les plus grandes connexions d'origine et de fonctions avec les tissus de charpente auxquels ils sont intimement associés; d'autre part, leurs néoplasies sont si étroitement ressemblantes aux néoplasies du tissu conjonctif commun, que la plupart des auteurs les confondent encore, les décrivant le plus souvent comme sarcomes à cellules fusiformes: ces raisons nous paraissent suffisantes pour les joindre aux sarcomes, sous le nom de *myosarcomes* ou de *myomes malins*. Nous avons également des formes hyper-

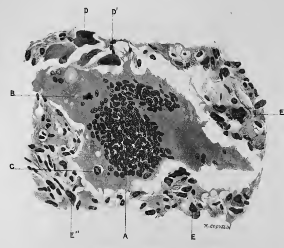


Fig. 38. — Myéloplaxe dans un ostéo-chondro-sarcome de l'humérus (in *Cancer*).

A. Plaque protoplasmique à noyaux multiples. — B. Karyokinèse d'un de ces noyaux. — C. Inclusion intraprotoplasmique. — D, D'. Cellules néoplasiques à deux noyaux. — E, E', E''. Ostéoblastes en prolifération néoplasique.

plasiques et typiques, les *fibromyomes*, et des formes malignes, les *myosarcomes métatypiques* et *atypiques*.

Nous avons ensuite étudié les caractères généraux des sarcomes, le parenchyme. le stroma, et insisté plus particulièrement sur certaines particularités des éléments, notamment sur les formes si fréquentes de *cellules géantes des sarcomes*. L'évolution générale, la dissémination dans l'organisme, le retentissement sur l'état général, présentent de notables différences avec ce que l'on observe pour les épithéliomes et méritent une description aussi complète.

Formes des sarcomes. — *Sarcomes du tissu conjonctif commun.* — Nous ne comprenons, dans les sarcomes du tissu conjonctif commun, aucune des formes atypiques à cellules rondes. Mais partant des états voisins des inflammations des tissus conjonctivo-vasculaires, nous décrivons des états hyperplasiques, *fibromes* et

fibro-adénomes, intermédiaires entre l'hyperplasie conjonctive simple irritative, réactionnelle et les sarcomes proprement dits.

De ceux-ci, la forme la plus proche, forme métatypique de la néoplasie conjonctive

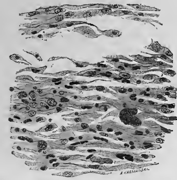


Fig. 39. — Sarcome du tissu conjonctif commun. Sarcome à cellules fusiformes (in *Les Tumeurs*).

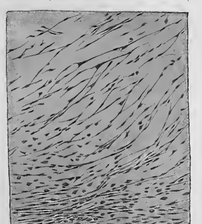


Fig. 40. — Myxome du sein (in *Les Tumeurs*).

commune, est le *fibro-sarcome*, mélange de parties fibreuses et de parties cellulaires, et voisin à la fois du *fibrome* et du *sarcome atypique*.

La forme atypique de sarcome du tissu conjonctif commun est le *sarcome à cellules fusiformes*. On en distingue de nombreuses variétés, à grandes et petites cellules; parmi celles-ci, il en est une sur laquelle nous avons plus particulièrement insisté en raison des cas relativement nombreux que nous avons observés. C'est le sarcome primitif du poumon à petites cellules fusiformes.

Après les sarcomes à cellules fusiformes, et comme forme métatypique des néoplasies du tissu conjonctif commun, nous avons placé les *myxomes*, qui, en raison de leurs apparences spéciales, correspondant à une phase de développement des tissus conjonctifs, temporaire et généralement disparue chez l'adulte, paraissent pour le plus



Fig. 41. — Enchondrome du maxillaire supérieur (in *Les Tumeurs*).
Cellules cartilagineuses proliférées dans les capsules.

grand nombre imputables à l'évolution néoplasique des résidus de malformation du développement.

Sarcomes du tissu conjonctif spécialisé pour former la charpente du corps, os et cartilage, chondrosarcomes et ostéosarcomes. — Les tissus de charpente, os et cartilages spécialisés pour former des appareils de soutien et de protection, sont assez étroitement apparentés pour que leurs néoplasies, en outre fréquemment combinées méritent d'être décrites dans une même classe. Elles sont d'ailleurs considérablement influencées par la fonction spéciale de leurs cellules, l'élaboration, de substances intercellulaires solides qui se retrouvent diversement modifiées dans les tissus néoformés. Aussi la plupart des formes en sont-elles relativement typiques et par là faciles à identifier avec les tissus normaux correspondants.

Chondromes et *chondrosarcomes*. — Dans le langage de la plupart des auteurs, le chondrosarcome s'entend d'un chondrome mêlé de parties sarcomateuses, celles-ci constituées de cellules rondes ou de cellules fusiformes. Telle n'est pas notre conception; les chondromes, tumeurs essentiellement malignes et infectantes, sont pour nous des sarcomes cartilagineux, et le chondrosarcome des auteurs représente seulement une variété due à l'association néoplasique de deux ou plusieurs sortes de cellules

connectives, cellules fusiformes du tissu conjonctif commun et cellules cartilagineuses par exemple.

Et nous décrivons plusieurs variétés de chondromes, soit pures, de tissu cartilagineux typique, soit renfermant des éléments cartilagineux métatypiques ou atypiques,

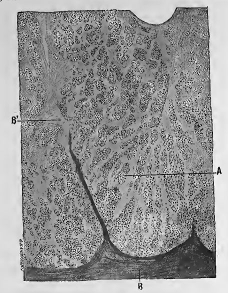


Fig. 42. — Enchondrome du maxillaire supérieur (in *Les Tumeurs*).
La tumeur est formée de blocs lobulés (A) de cartilage hyalin, maintenus et entourés par un stroma conjonctif fibreux (B, B').

soit encore combinés aux autres éléments des tissus de charpente, également en prolifération néoplasique, soit enfin aux sarcomes du tissu conjonctif commun.

Ostéosarcomes. — Sous le nom d'ostéosarcomes sont habituellement englobées un grand nombre de tumeurs différentes quant à leurs composantes histologiques, groupées en raison de leur développement sur un terrain commun, le tissu osseux et ses dépendances, périoste et moelle, mais formées, soit de néoplasies du tissu conjonctif commun, soit de néoplasies médullaires, et enfin de néoplasies osseuses, ces dernières d'ailleurs, souvent mêlées de cartilage. Encore faut-il y ajouter les endothéliomes qui constituent une forme intéressante de néoplasies des os. Nous nous sommes efforcé autant que possible de restreindre l'ostéosarcome aux seules néoplasies de la charpente osseuse, spécialisées non seulement par leur origine, mais encore par leur évolu-

tion en tissu osseux ; en tissu analogue plus ou moins modifié par l'altération des propriétés cellulaires, en tissu ostéoïde ; spécialisées encore par la présence d'éléments caractéristiques, tels que les *ostéoblastes* ou les cellules géantes des os, les *myéloplaxes*.

Mais il nous a fallu néanmoins, tant est habituelle la complexité des néoplasies conjonctives, y comprendre également des formes associées, des éléments proprement osseux aux autres variétés néoplasiques précédemment énumérées.

Et là encore nous avons cherché pour guide, dans l'interprétation des formes mor-

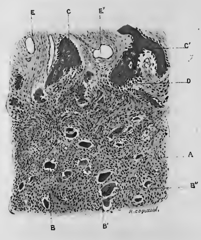


Fig. 43. — Épulis. Hyperplasie des tissus de charpente osseuse (in *Cancer*).

A, A'. Tissu néoplasique formé de cellules anguleuses, étoilées ou fusiformes. — B, B', B''. Myéloplaxes. — C, C'. Lamelles osseuses entourées d'ostéoblastes. — D. Couche épaisse d'ostéoblastes d'apparence hyperplasique. — E, E'. Tissu fibreux et vasculaire séparant les lamelles osseuses.

bides, l'étude des évolutions inflammatoires et hyperplasiques de ces tissus, nous représentant l'ébauche du processus néoplasique.

Toutes les néoplasies osseuses vraies sont plus ou moins complètement métatypiques ou atypiques. Le plus grand nombre pourtant se comportent avec une bénignité relative, mais il n'y a pas de limites tranchées entre ces formes d'évolution locale et par conséquent bénigne, et les formes extensives et infectantes : aussi avons-nous décrit à la fois les unes et les autres.

Sarcomes à myéloplaxes. — Ils constituent la variété la plus commune de ces tumeurs du tissu osseux. Leur nom vient de la présence des myéloplaxes au nombre des éléments en prolifération et non de leur constitution exclusive par ces cellules. Ce n'en sont pas moins des éléments très caractéristiques du tissu osseux, et à l'inverse

des autres espèces de cellules géantes des tumeurs, il s'agit là d'une cellule géante qui a son représentant normal dans l'état physiologique des tissus. Nous avons dû, à ce propos, discuter la conception de Malassez et Monod, assimilant les myéloplaxes aux cellules vaso-formatives, ce qui tendrait à attribuer à ces tumeurs une origine vasculaire, et de l'étude que nous avons faite, soit des formes simplement hyperplasiques, comme l'*épulis*, soit de formes franchement cancéreuses et malignes, nous avons pu conclure à l'évolution néoplasique des éléments mêmes constitutifs du tissu osseux. En

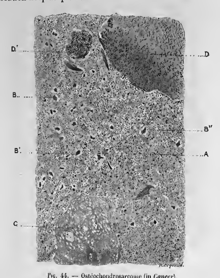


Fig. 44. — Ostéochondrosarcome (in *Cancer*).

A. Tissu sarcomateux formé par la prolifération néoplasique des cellules ostéoblastiques et des myéloplaxes. — K, B', B''. Myéloplaxes. — C. Tissu calcifié ostéoïde. — D, B'. Ilots cartilagineux.

nous avons par des exemples montré les divers types, purs ou combinés, de ces néoplasies méritant réellement le nom d'*ostéosarcomes*, et comprenant les *ostéochondrosarcomes*, les *sarcomes ostéoïdes*, les *tumeurs à ostéoblastes*, etc.

Sarcomes des tissus hémo et lympho-poïétiques. — C'est là un des groupes de notre classification des sarcomes pour lequel nous avons dû plus particulièrement modifier les classifications généralement admises, dans la nosographie des tumeurs. Car ces néoplasies des tissus et organes hémo et lympho-poïétiques *ganglions et tissus lymphatiques, moelle osseuse, rate*, forment un groupe naturel et méritant d'être décrit à part.

Ces tissus présentent en effet une remarquable synergie fonctionnelle physiologique,

qui se traduit à l'état pathologique par l'association fréquente de leurs altérations. Ils sont unis par la communauté d'origine de leurs éléments constituants, qui, de même famille et vraisemblablement de même souche, à des degrés divers de différenciation, réagissent de façon similaire aux excitants morbides, et ils sont en outre en communication constante par l'intermédiaire des appareils vasculaires auxquels ils sont annexés, ce qui nous oblige à les considérer, malgré leurs apparences d'organes distincts et distants, comme faisant partie néanmoins d'un seul et même appareil. Les ganglions lymphatiques, les appareils lymphatiques des muqueuses du tube digestif, la moelle osseuse, la rate, sont en effet en relations constantes, et leurs altérations irritatives ont

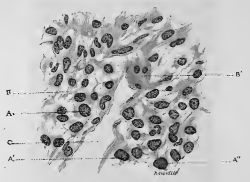


Fig. 45. — Lymphocytome typique ou lymphadénome (in *Cancer*).
A, A', A''. Lymphocytes néoplasiques à noyaux hypertrophiques. — B, B'. Stroma réticulé dont les fibrilles s'insèrent sur les parois d'un vaisseau. — C. Vaisseau sanguin.

la plus grande tendance à se montrer diffuses et similaires; diffuses parce que dans les divers points du corps, ces organes sont intéressés simultanément; similaires, parce que, dans leurs réactions, quand une forme de différenciation cellulaire prédomine, elle caractérise la modalité réactionnelle des divers organes intéressés.

Dans les états infectieux, dans les états anémiques, dans les cachexies, on rencontre une altération similaire et généralement contemporaine des ganglions, de la moelle osseuse et de la rate.

Dans les états hyperplasiques, cette tendance est encore plus prononcée, et il en résulte des formes pathologiques singulièrement difficiles à classer dans le cancer ou dans les hyperplasies diffuses; car les critériums de la malignité, qui nous ont servi pour toutes les autres variétés de tumeurs se trouvent ici en défaut, en raison des propriétés mêmes des tissus intéressés.

Les particularités qui caractérisent les hyperplasies de ces tissus paraissent en effet ressortir à un double mécanisme. Par leurs affinités naturelles, ils peuvent subir simultanément et parallèlement les influences pathogènes. Par leurs connexions vasculaires, leurs éléments proliférés passent avec une grande facilité des uns aux autres. La

migration en dehors du lieu d'origine n'est donc pas pour leurs cellules un caractère de malignité. Le sang peut, dans une certaine mesure, être considéré comme leur habitat. Et c'est même, surtout dans les formes simplement hyperplasiques, comme les leucémies, que se produit le plus intensivement l'envahissement du sang.

Enfin, une autre difficulté de l'étude de leurs néoplasies vient des conditions topographiques spéciales dans lesquelles les éléments se trouvent placés. L'élément fonctionnel lymphocyte, myélocyte, cellules de la pulpe splénique, est en effet maintenu dans une trame conjonctivo-vasculaire et pour la moelle, enserré dans une coque

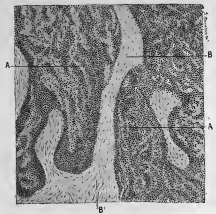


Fig. 46. — Lymphocytome atypique (sarcome à petites cellules rondes) (in *Les Tumeurs*).
A, A'. Tissu sarcomateux formé de petites cellules rondes agglomérées. — B, B'. Stroma de tissu conjonctif fibreux.

osseuse, et ces diverses parties ont également leurs formations néoplasiques également de nature conjonctive. Dans les ganglions, la rate, les os, se développent des sarcomes fusiformes, des endothéliomes, des sarcomes ostéoblastiques, des sarcomes à myéloplaxes, etc., toutes tumeurs appartenant plus ou moins manifestement à la trame, au tissu de soutènement et qui, cependant, dans le langage commun, sont les sarcomes des ganglions, de la rate, les ostéosarcomes, et se trouvent ainsi confondus avec les tumeurs propres du tissu ganglionnaire, du tissu médullaire, du tissu splénique.

C'est cette confusion que nous avons voulu faire cesser en décrivant à part les tumeurs de la trame, sarcomes du tissu conjonctif commun, sarcomes de la charpente osseuse, endothéliomes, etc., et les tumeurs des tissus hémo et lympho-poiétiques, en considérant avant tout l'élément parenchymateux en prolifération néoplasique et d'après lequel nous caractérisons chaque type de tumeur.

Tissu lymphoïde ou ganglionnaire: Lymphomatoses. Lymphocytomes typiques et atypiques. — Les divers états de réaction constituant les étapes diverses ou les modalités du processus néoplasiques sont pour ces tissus : 1° *Les hyperplasies inflammatoires*

locales, adénites ou adénopathies chroniques; 2° *les hyperplasies diffuses ou lymphomatoses*; 3° *les néoplasies sarcomateuses, lymphocytomes typiques et atypiques*; 4° *les lymphomatoses et lymphocytomes combinés tels que le chlorome.*

Dans les *lymphomatoses* nous avons rangé les processus hyperplasiques diffus des *adénies* et des *leucémies*, qui tout en se rapprochant par beaucoup de caractères, des cancers, en diffèrent cependant non seulement parce que la néoplasie reste très typique, mais surtout parce qu'elle ne présente pas la progression infiltrante et l'activité destructrice propres aux éléments cancéreux envahissant les tissus.

Les cancers sont les *lymphocytomes*; en les désignant par le nom de l'élément

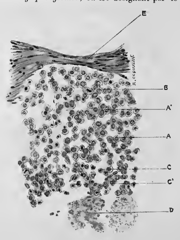


Fig. 47. — Myélocytome (in *Cancer*).
A, A'. Cellules rondes à gros noyaux. — B. Cellules en karyokinèse. — C. Cellules à noyaux pycnotiques. — D. Masses cellulaires dégénérées. — E. Stroma conjonctif.

en prolifération néoplasique nous évitons la confusion, contre laquelle nous protestons, avec les autres formes sarcomateuses envahissant les ganglions, et que maintient le terme usuel de lymphadénome. Le *lymphocytome typique* rappelle de très près la structure du tissu ganglionnaire, puisqu'il en possède même le réticulum. Les *lymphocytomes atypiques* n'ont pour caractéristique que la seule cellule lymphocytique plus ou moins modifiée par le processus néoplasique, et ils correspondent aux formes communément décrites sous l'appellation imprécise de sarcomes à petites cellules rondes.

Enfin, il nous a fallu faire une classe à part pour ces faits exceptionnels, décrits sous le nom de chlorome, où avec une diffusion des lésions rappelant ce qui se passe dans les hyperplasies, dans les leucémies, on observe localement les propriétés d'envahissement destructeur propre aux cancers.

Tissu myéloïde ou de la moelle osseuse. Myélomatoses et Myélocytomes. — Nous n'insisterons pas sur les altérations hyperplasiques, les myélomatoses que nous retrouverons dans une autre partie de cet exposé.

La forme la plus typique des néoplasies est le *myélocytome*. Nous avons montré que cette forme pourtant autrefois bien décrite par Robin sous le nom de *tumeur à medulloecelles*, et depuis confondue dans le groupe confus des ostéosarcomes des auteurs, méritait d'en être distraite, ne présentant aucune connexion avec les néoplasies du tissu de charpente osseuse, et d'être décrite à part dans les néoplasies du tissu médullaire.

Tissu splénique, ou de la rate. Hyperplasies et cancers. — La rate dont la structure



Fig. 48 — Myélocytome atypique (in *Les Tumeurs*).

et les fonctions sont plus complexes, présente également une plus grande variété de réactions hyperplasiques, les unes qui lui sont propres et sont surtout en rapport avec ses fonctions particulières, réactions infectieuses, processus hémolytiques, les autres qui lui sont communes avec les autres organes hémo et lymphopoiétiques et font partie des processus hyperplasiques diffus de ces appareils.

Les néoplasies vraies, les cancers propres à la rate sont au contraire excessivement rares.

Sous le nom de *sarcome splénique* ou splénome, nous en avons décrit une forme bien caractéristique, se présentant avec les apparences d'un cancer généralisé dont l'origine splénique nous a paru évidente, et dans laquelle les éléments en prolifération néoplasique, éléments prédominants, des cellules rondes, ressemblaient de bien près, malgré un certain degré d'atypie ou mieux de métatypie, bien explicable chez des cellules en prolifération néoplasique aux gros mononucléaires de la pulpe, aux macrophages spléniques.

Sarcomes des tissus endothéliaux et périthéliaux des vaisseaux et des séreuses. — Le domaine des néoplasies endothéliales est un des plus mal délimités de la pathologie des tumeurs. A tel point que, selon les auteurs, le chapitre en peut être réduit à

presque rien, même complètement supprimé, ou au contraire embrasser toute l'histoire des néoplasies conjonctives.

En réalité, dans ces opinions divergentes, il y a surtout affaire de mots; les conceptions du sarcome, comme tumeur vasculaire, sont en partie tirées de l'étude des endothéliomes, et ces tumeurs endothéliales qui ne figurent pas en chapitres séparés se retrouvent aisément dans les *sarcomes globo-cellulaires*, les *sarcomes angiolithiques*, les *angiosarcomes*, etc.

Si nous avons cru devoir les étudier à part c'est toujours, suivant le même prin-

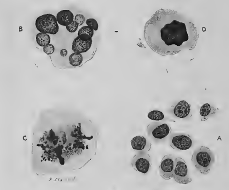


Fig. 49. — Sarcome splénique ou splénome (in *Cancer*).
A. Cellules représentant l'élément principal de la néoplasie. — B. Cellule géante à noyaux multiples. — C. Cellule géante en karyokirèse atypique. — D. Cellule géante à noyau pycnotique.

cipe directeur de notre classification, de rechercher, dans les adaptations morphologiques et fonctionnelles physiologiques, les causes des évolutions pathologiques. L'adaptation endothéliale se spécialise non seulement par les fonctions normales de revêtement des espaces séreux et des cavités vasculaires, mais aussi par les réactions de ses cellules aux actions irritatives, leurs propriétés phagocytaires, leur capacité régénératrice de tissus, et particulièrement de néo-vaisseaux. Ces propriétés se retrouvent dans les néoplasies qu'elles produisent, et qui se spécialisent non seulement par la morphologie des éléments plus ou moins semblables aux cellules normales parentes, mais encore par leur tendance à se disposer en revêtement, à se grouper en réseaux rappelant la disposition des appareils vasculaires, ou encore à édifier des vaisseaux anormaux dont les cellules néoplasiques constituent la paroi. Ces dernières particularités nous font joindre aux *néoplasies endothéliales* proprement dites, les *néoplasies périthéliales*, qui présentent une même évolution et font évidemment partie de la même famille néoplasique, tout comme leurs éléments matriciels sont également apparentés à l'état physiologique.

Endothéliomes. — La classification des endothéliomes suivant leur point de départ et leur tissu matriciel est assez difficile à établir nettement parce que dans un

grand nombre de ces tumeurs ce point de départ n'est pas reconnaissable et que le plus souvent, pour les endothéliomes des séreuses par exemple, la rapidité avec laquelle se fait l'envahissement des réseaux vasculaires lymphatiques est telle, qu'il est presque toujours absolument impossible de déterminer si la prolifération initiale a porté sur le revêtement de la séreuse ou sur le réseau lymphatique sous-jacent. Sous ces réserves nous les avons classés en *endothéliomes des séreuses*, *endothéliomes*

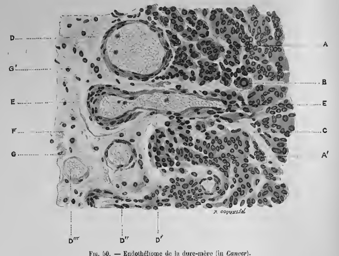


Fig. 50. — Endothéliome de la dure-mère (in *Cancer*).

A, A'. Tissu néoplasique à disposition lobulée. — D. Cellule à noyau en couronne. — C, C'. Tractus conjonctifs formant le stroma. — D, D', D''. Capillaires pie-mériens hypertrophiés et pénétrant dans la tumeur. — E, E'. Couche de cellules néoplasiques doublant la paroi des capillaires en dedans de la gaine lymphatique. — F, G, G'. Tissu nerveux de la surface cérébrale.

lymphatiques ou *lymphangio-endothéliomes*, *endothéliomes sanguins*, ou *hémangio-endothéliomes* et *périthéliomes*.

Comme formes nous avons plus particulièrement décrit les *Endothéliomes de la dure-mère*. *L'endothéliome de la rate* (épithéliome primitif de la rate de Gaucher), les *endothéliomes de la plèvre et du péritoine*, etc.

Nous avons particulièrement développé la description des *périthéliomes*, tumeurs jusqu'ici peu connues, en France surtout, et dont nous avons établi plusieurs types nouveaux.

Les *périthéliomes* sont des tumeurs manifestement vasculaires dans lesquelles la paroi vasculaire est néoplasique, et même constitue uniquement le néoplasme, mais se trouve néanmoins séparée de la cavité sanguine par une couche endothéliale régulière d'apparence normale et non néoplasique tandis que dans les endothéliomes les cellules

néoplasiques elles-mêmes, ordonnées en paroi-vasculaire limitent les cavités sanguines.

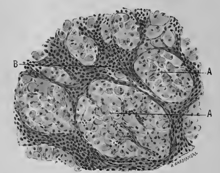


Fig. 51. — Endothéliome de la rate (maladie de Gaucher) (in *Les Tumeurs*).
A, A'. Cellules endothéliales en prolifération néoplasique remplissant les alvéoles du tissu splénique. — B. Travées formées de parenchyme splénique comprimé.

Nous avons décrit le *périthéliome des capsules surrénales,* forme nouvelle. C'est

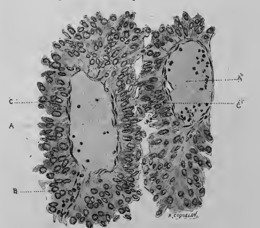


Fig. 52. — Périthéliome de la capsule surrénale (in *Cancer*).
A, A'. Capillaire sanguin plein de globules et limité par une couche de cellules endothéliales. — Paroi du capillaire obliquement coupée. — C, C'. Cellules périthéliales disposées radiairement autour du vaisseau.

une tumeur dont le tissu renferme de volumineux capillaires remplis de globules rouges et dont les parois limitées du côté de la cavité vasculaire par un revêtement endothélial régulier, doublé d'une mince couche conjonctive, sont principalement formées par des cellules allongées, rappelant l'apparence des épithéliums cylindriques et implantées perpendiculairement sur les couches conjonctives que double l'endothélium, irradiant tout autour de l'axe vasculaire.

Nous avons également rapporté des exemples tirés de nos observations person-

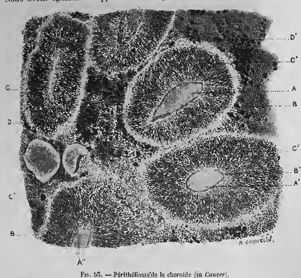


Fig. 53. — Périthéliome de la choroïde (in *Cancer*).

A, A', A''. Capillaires pleins de globules sanguins et dont la paroi est formée d'une couche endothéliale doublée par une mince membrane conjonctive B, B', B'', sur laquelle sont implantées radiairement des cellules fusiformes en couches multiples C, C', C''. — En D, D', cellules pigmentées du tissu choroïdien proliféré.

nelles des *périthéliomes de l'ovaire, de la choroïde, des méninges, de la glande carotidienne*, etc.

Formes atypiques des néoplasies endothéliales. — Sarcomes alvéolaires. Sarcomes à grandes cellules rondes. — Après ces formes typiques ou métatypiques des endothéliomes et des périthéliomes, nous avons considéré comme formes atypiques des mêmes néoplasies, les tumeurs habituellement décrites sous les noms de *sarcomes alvéolaires* (Billroth), *sarcomes à grandes cellules rondes*, et qui nous paraissent en réalité des *endothéliomes diffus*, mais où l'on peut cependant retrouver dans les connexions vasculaires l'indice du tissu normal dont elles dérivent.

Les cellules, tassées les unes contre les autres, sont séparées par des fentes vascu-

laires, dans lesquelles circulent les globules sanguins, et sans en être séparées par un revêtement endothélial régulier. Ce sont donc elles qui jouent le rôle d'endothélium, et elles marquent ainsi, malgré l'atypie des tissus, leur parenté originelle.

L'endothéliome alvéolaire, où des cellules semblables se trouvent disséminées dans un stroma conjonctif rappelant par sa disposition les alvéoles des carcinomes, représente seulement un degré d'atypie plus prononcé.

Sarcome mélanique. — *Les sarcomes mélaniques* sont proches des sarcomes du tissu conjonctif commun, mais, bien que la morphologie générale de leurs cellules

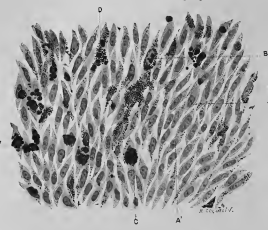


Fig. 54. — Sarcome mélanique de l'œil (in *Cancer*).

A, A' Cellules fusiformes à pigment finement granuleux. — B, B'. Amas pigmentaires périnucléaires. — C, C'. Blocs massifs remplissant les cellules et en masquant le noyau. — D. Pigment libre.

soit celle des cellules connectives, ils méritent néanmoins d'être décrits à part, leur adaptation fonctionnelle de cellules pigmentaires commandant leur évolution anormale, au point que l'élaboration du pigment devient chez elles un mode de dégénérescence.

Les tumeurs mélaniques se développent presque exclusivement en deux sièges spéciaux, dans l'œil et dans la peau, dans des tissus qui, par suite de leur exposition constante à la lumière, se sont spécialement adaptés à la fonction pigmentaire. Deux variétés cellulaires sont normalement capables de cette fonction, des cellules épithéliales et des cellules conjonctives. Les cellules épithéliales de la couche profonde de la rétine, subissent une transformation pigmentaire si complète, que le détail morphologique de l'élément en disparaît complètement et que ces cellules se présentent à l'examen comme des masses noires opaques, rondes ou polygonales.

Derrière cette couche, les cellules conjonctives de la choroïde se chargent égale-

ment de pigment, mais en conservant une forme allongée, en fuseau ou étoilée. Dans leur évolution spéciale, et commandée par une cause commune, l'action élective des rayons lumineux, ces cellules conservent donc dans une certaine mesure les attributs généraux de leur espèce.

Dans la peau la couche épidermique présente du pigment en quantités variables selon les régions, selon les individus et selon les races. Mais le derme renferme également des éléments pigmentaires. Ceux-ci, analogues aux cellules choroïdiennes, sont des cellules conjonctives, fusiformes ou étoilées, assez rares chez l'homme, plus déve-

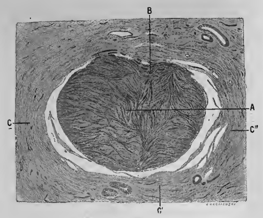


Fig. 55. — Un petit myome interstitiel de l'utérus (in *Les Tumeurs*).
A. Myome. — B. Pédicule vasculaire. — C, C'. Tissu utérin refoulé.

loppée chez les animaux, notamment chez les reptiles et les batraciens, où ces éléments de grande taille et pourvus de mouvements ont reçu le nom de *chromatophores*.

Puisque des cellules épithéliales, et des cellules conjonctives sont pourvues de la fonction pigmentaire, il est rationnel de penser que dans les évolutions néoplasiques des unes des autres, doivent se retrouver les déviations pathologiques de cette fonction, et c'est pourquoi nous décrivons en effet *des épithéliomes mélaniques* et des *sarcomes mélaniques*.

Sarcomes des tissus musculaires. Myomes malins. — Bien que la plupart des auteurs donnent une place à part dans leurs classifications aux tumeurs des tissus musculaires et ne les confondent pas avec les néoplasies conjonctives, il nous paraît y avoir avantage à le faire, et nous les considérons comme constituant dans leurs formes malignes une des variétés des sarcomes.

Les éléments musculaires sont en effet étroitement associés aux éléments conjonctifs, ont une origine mésodermique commune, et se comportent en général comme

une dépendance, une adaptation spéciale des appareils de charpente et de soutien de l'organisme.

Les fibres lisses, surtout, et ce sont elles qui nous intéressent plus spécialement, sont en relations avec le tissu conjonctif commun, elles sont en outre partie intégrante des appareils vasculaires artériels et veineux.

Enfin les néoplasies qui se développent aux dépens des éléments musculaires, sont si ressemblantes aux sarcomes du tissu conjonctif commun, que la plupart des auteurs les confondent, et les décrivent comme sarcomes à cellules fusiformes.

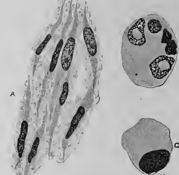


Fig. 56. — Myosarcome (in *Cancer*).
A Cellules fusiformes de type musculaire — B. Cellules géantes à noyaux multiples. — C. Cellules géantes à noyau unique hyperchromatique.

Nous avons surtout décrit les tumeurs des muscles lisses, particulièrement au niveau de l'utérus, où les formes simplement hyperplasiques, les fibro-myomes, sont si fréquentes et nous présentent des transitions d'altération plus ou moins intense, conduisant aux formes malignes infectantes.

Et nous avons simplement indiqué les très rares observations dans lesquelles des cellules musculaires striées, d'ailleurs plus ou moins complètement atypiques, paraissaient avoir présenté une évolution maligne.

Tumeurs à tissus multiples : Tératomes et Embryomes. Leur évolution cancéreuse.

Formes et variétés des tumeurs à tissus multiples. — Jusqu'à présent nous avons classé les cancers suivant les tissus normaux aux dépens desquels ils se développent, et reconstituant les diverses étapes de leur formation, nous avons vu qu'en règle ils dérivent des hyperplasies irritatives ou inflammatoires. Les états hyperplasiques précancéreux sont habituellement constitués par le développement simultané des tissus conjonctifs et épithéliaux de l'organe atteint, tandis qu'au stade néoplasique, cancéreux, il se fait une sélection du processus qui s'individualise sur une seule espèce cellulaire dont la végétation indéfinie et envahissante constitue le cancer.

Nous avons vu également, qu'à côté de ces cancers dérivant du tissu même de l'organe où ils se développent, d'autres cancers résultaient de l'évolution néoplasique d'éléments étrangers au terrain matriciel, d'éléments en ectopie, par suite d'un vice du développement embryonnaire et constituant ce que nous avons appelé les *cancers*

d'origine hétérotopique. Il s'agissait d'ailleurs, dans les faits que nous avons cités, de tumeurs assez semblables aux premières et formées au stade néoplasique par la prolifération indéfinie d'une seule variété d'éléments cellulaires.

C'est d'anomalies de ce genre que nous avons encore à nous occuper, et à la rigueur nous eussions pu reporter à ce chapitre toutes les tumeurs de même origine que nous avons précédemment mentionnées, si leur analogie avec les cancers de la région, et leur simplicité de structure ne nous eussent fait adopter un ordre différent. Nous avons préféré en effet grouper ici seulement les anomalies plus complexes, dans lesquelles les tissus en hétérotopie sont multiples et peuvent être le point de départ de cancers, soit simples comme les précédents, soit même également multiples, et reproduisant dans leurs métastases la complexité initiale du tissu qui leur a donné naissance.

Ces formations hétérotopiques se présentent en effet avec une complexité variable qui semble indiquer des processus pathogéniques différents, et qui nous a servi à les classer.

Simple kyste épidermique, distant de l'épiderme inclus au milieu des tissus; tumeur solide ou kystique dans laquelle, en même temps qu'un développement épithélial hyperplasique ou néoplasique, le stroma conjonctif renferme des tissus divers, cartilage, os, fibres musculaires; enfin, masse compliquée des tissus de toutes variétés, pouvant s'agencer en organes, soit rudimentaires, soit même pleinement constitués, glandes, poils, dents, parois intestinales, tissus nerveux, etc.; tels sont les divers degrés de complexité que peuvent présenter ces tumeurs.

Et l'on en peut conclure que tandis que les uns représentent le déplacement de quelques germes d'un tissu et leur enclavement au cours du développement suivant la pathogénie mise en lumière par le professeur Lannelongue, que les autres indiquent une malformation plus grave, intéressant plusieurs tissus; les dernières où tous les éléments de l'organisme peuvent éventuellement se rencontrer prennent la signification, non plus d'une malformation de tissus ou d'organes, mais bien d'une monstruosité parasitaire, d'un organisme anormalement développé, d'un embryon monstrueux inclus dans les tissus.

Ainsi nous avons réparti ces tumeurs à tissus complexes en deux classes et d'après leur structure, et d'après leur origine, 1° *les malformations hétérotopiques*, 2° les monstruosités parasites, que nous avions désignées en 1899 dans notre article des tumeurs sous le nom de tumeurs embryonnaires, et qui plus généralement sont aujourd'hui décrites comme *Embryomes*.

Nous n'insisterons pas sur les diverses formes que nous avons décrites de ces néoplasies, ni sur l'exposé que nous avons fait des diverses théories pathogéniques émises pour les expliquer. Mais nous dirons encore quelques mots d'une forme qu'il nous a paru utile d'isoler, sous le nom de *Plasmodiome malin* en raison des discussions théoriques soulevées à son sujet.

Cette forme, qui se rencontre notamment dans les embryomes du testicule, est caractérisée par les apparences hématodes, anormalement vasculaires, hémorragiques même que présentent, soit la tumeur initiale, soit seulement ses métastases. Au microscope ces néoplasies se spécialisent par la présence d'éléments gigantesques, multinucléés. C'est le *sarcome angioplastique* de Malassez et Monod; ce serait d'autre part pour un grand nombre d'auteurs récents un *placentome testiculaire*, une tumeur choriale iden-

tifiable aux néoplasies d'origine placentaire qui se développent parfois dans l'utérus après l'accouchement.

Nous avons discuté ces diverses opinions, montrant que la forme de plasmode multinucléé n'avait en soi rien de caractéristique, que c'était une forme commune dans les tissus en voie de développement. Nous avons rappelé à ce propos que nous avions trouvé dans le foie du fœtus, sous l'influence de l'hérédo-syphilis, des plasmodes hépatiques multinucléés, persistant encore jusqu'à la naissance. Et nous avons conclu

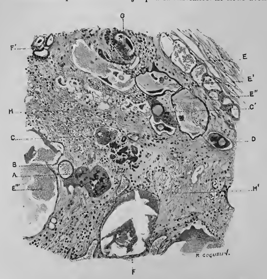


FIG. 57. — Embryome du testicule et plasmodes embryonnaires (in *Cancer*).

A. Cellule géante multinucléée en connexion directe avec une cavité vasculaire B pleine de globules rouges. — C, C'. Cellules géantes avec une vacuole intraprotoplasmique à contenu hyalin — Cellule géante dont une vacuole renferme des globules rouges. — E, E', E''. Cavités sanguines à contenu globulaire et parois endothéliales — F, F' Cavités sanguines à paroi épithéliale — Couches épithéliales stratifiées en revêtement cavitaire. — H. Tissu conjonctif lâche du stroma.

que rien n'en autorisait l'assimilation aux cellules angio-plastiques, et pas davantage aux plasmodes du syncytium placentaire. Nous sommes disposé à admettre la multiplicité des origines cellulaires de ces formations, nous pensons qu'elles ne correspondent pas à une forme normale différenciée, mais plutôt à une forme transitoire, l'état plasmodial des phases initiales du développement de tous les tissus.

Placentome ou chorio-épithéliome malin. — C'est à côté des formes malignes des embryomes et non parmi les cancers des organes que nous avons placé les cancers d'origine placentaire; car ce sont là des tumeurs parasitaires provenant d'un organisme

étranger et qui, au point de vue pathogénique, ne diffèrent des précédentes que par les conditions physiologiques au milieu desquelles elle apparaissent. Elles dérivent en effet d'un embryon véritable et nom d'un embryome.

Nous en avons donné la description d'après plusieurs observations personnelles.

Étiologie. — En commençant l'étude de l'étiologie des cancers, nous avons insisté sur les difficultés que présente actuellement ce sujet. Tout d'abord la multiplicité des formes réunies sous une étiquette commune nous oblige à rester dans le vague. Si l'on veut en effet pour avoir des chiffres importants s'adresser aux grandes statistiques de villes ou d'États, on n'y trouve que *le cancer*, maladie, entité unique et sans distinction



Fig. 58. — Placentome malin (in *Cancer*).

A. Cellules polyédriques à noyau clair. — B. Cellules à noyaux en pycnose. — C. Cellule incluse dans une autre cellule. — D. Exsudats hématiques. — E. Muscle utérin.

de formes ou d'espèces et il n'en saurait être autrement puisque le diagnostic clinique courant ne peut guère donner plus. Encore ce diagnostic ainsi restreint comporte-t-il bien des erreurs, dont l'importance est impossible à chiffrer et qui nous obligent à un prudent scepticisme devant les conclusions à tirer des gros chiffres de ces statistiques d'ailleurs si impressionnantes par leur apparence de rigueur scientifique.

Malheureusement, si désireux de plus de précision diagnostique on ne veut utiliser que les documents pourvus du contrôle anatomique et histologique, les statistiques personnelles, les statistiques de services, les statistiques d'hôpital, le nombre relativement restreint des cas expose à toutes les causes d'erreur résultant de l'étude plus particulière de telles ou telles variétés de cancers, des spécialisations de services ou plus simplement encore du hasard des séries pathologiques.

Ces réserves faites sur les inconvénients de ces divers modes d'investigation, nous avons néanmoins cherché à les utiliser et à les corriger les uns par les autres.

Et nous avons en effet réuni et résumé un grand nombre de relevés statistiques empruntés aux divers pays pour établir la *fréquence du cancer*, fréquence absolue et fréquence relative.

A ce propos nous avons dû aborder la question de l'*accroissement progressif du nombre des décès par cancer*, accroissement révélé et de tous côtés, par les statistiques générales aussi bien que par les statistiques partielles, et nous en avons discuté la valeur et l'interprétation, et nous appuyant sur les travaux de contrôle publiés de divers côtés et qui montrent cette augmentation portant surtout sur les cancers profonds, viscéraux, de diagnostic difficile, le chiffre des cancers superficiels et aisément reconnaissables restant peu modifié, nous avons conclu que, ainsi précisée, l'augmentation du chiffre des cancers paraissait un phénomène purement statistique et indépendant de la fréquence réelle des cas morbides, et que l'on peut à la rigueur honorablement expliquer par la perfection plus grande du diagnostic permettant de reconnaître des formes jusque-là méconnues par la clinique.

Le grand nombre de cancers trouvés seulement à l'examen nécropsique, la fréquence de ces surprises d'autopsie, permettent de croire qu'il y a en effet encore beaucoup de progrès à réaliser dans ce sens. Mais on doit tenir compte aussi des phénomènes de la suggestion médicale, et penser que plus l'attention sera attirée sur l'augmentation de fréquence du cancer, et plus le chiffre des cancers tiendra une place importante dans les statistiques.

Nous avons passé en revue les points suivants :

Siège et fréquence relative des diverses formes de cancers;

Cancers primitifs multiples;

Statistiques générales par localisations;

Statistiques d'autopsies;

en empruntant à la littérature les relevés qui nous ont paru les plus complets et les plus probants.

Enfin, en ce qui concerne les formes histologiques des cancers, nous avons pris comme exemple notre *statistique personnelle* basée sur un total de 364 cas de tumeurs malignes, provenant des faits que nous avons observés, toutes examinées par nous histologiquement, et qui représentent le matériel sur lequel est basée notre étude générale des cancers.

Statistique histologique des cancers.

Statistique personnelle résumée suivant les formes et les variétés.

Nombre de cas	364
Cancers des tissus epithéliaux	283
Épithéliomes	278
Gliomes	5

Cancers des tissus conjonctivo-vasculaires. Sarcomes : 74

Sarcomes du tissu conjonctif commun (s. fusocellulaires et myxomes)	31
Sarcomes des tissus de charpente (chondromes, ortéosarcomes)	8

Sarcomes des tissus hémo et lymphopoiétiques. . . 13
(lymphocytomes, myélocytomes, splénomes)
Sarcomes des tissus endothéliaux et périthéliaux . . 12
(endothéliomes et périthéliomes)
Sarcomes des tissus musculaires, myomes malins . 7
Sarcomes mélaniques 5
Tumeurs à tissus multiples : 2 — *Embryomes malins* : 5

Parmi les indications que nous fournissent ces relevés, ils nous montrent que, en laissant de côté les formes relativement rares des tumeurs à tissus multiples et des embryomes, la masse principale des cancers est formée des épithéliomes et des sarcomes. Ces derniers, qui pour nous comprennent toutes les tumeurs malignes des tissus conjonctivo-vasculaires, représentent un peu plus du quart des néoplasies épithéliales. Leur fréquence apparaît ainsi beaucoup plus grande que ne le laisseraient supposer les statistiques mortuaires où ces formes morbides ne sont mentionnées qu'exceptionnellement. Mais outre que cliniquement elles se confondent le plus souvent avec les cancers épithéliaux, cette classe de tumeurs renferme une proportion assez grande de formes qui ne présentent pas l'implacabilité pronostique des épithéliomes, sont susceptibles de guérir par l'opération chirurgicale, et ne grossissent pas les statistiques des décès ; il en est ainsi notamment d'un grand nombre de sarcomes des membres. Ce sont néanmoins, quand aucune intervention ne vient en arrêter la marche des néoplasies parfaitement malignes, de vrais cancers, mais on conçoit que leur fréquence ne puisse être appréciée réellement que par les statistiques de ce genre.

STATISTIQUE HISTOLOGIQUE DES CANCERS CLASSÉS SUIVANT LEURS LOCALISATIONS ET SELON LEUR FRÉQUENCE RELATIVE (STATISTIQUE PERSONNELLE).

1° *Estomac*	Cancers épithéliaux : 69 *Variétés*		Épithéliome glandulaire avec adénomes en transformation	12
			Épithéliome cylindrique typique	15
		Épithéliomes : métatypiques et atypiques : 42.	Épithéliome colloïde	14
			Épithéliome polyédrique tubuleux	3
			Épithéliome à petites cellules rondes	3
			Épithéliome atypique à cellules polymorphes	16
			Linitis	6
2° *Utérus*	Néoplasies malignes : 46.	Épithéliomes : 36. — *Variétés*	Épithéliome cylindrique typique	6
			Épithéliome pavimenteux à globes épidermiques ou en évolution cornée typique	8
			Épithéliome pavimenteux métatypique	15
			Épithéliome atypique	7
		Cancers musculaires. — Myosarcomes		7
		Choriomes malins		3
3° *Sein*	Tumeurs malignes : 39.	Épithéliomes : 34. — *Variétés*	Épithéliome mammaire typique (adénomateux, kystique)	6
			Épithéliome atypique avec points adénomateux	7
			Épithéliome atypique lobulé ou tubulé solide	21
		Sarcomes : 5.	Sarcomes à cellules fusiformes	2
			Myxome	3

4° *Foie et voies biliaires.* Cancer : 25. — Foie.	Tumeurs malignes : 13.	Épithéliomes : 12. — *Variétés*		Épithéliome typique trabéculaire	1
				Épithéliome typique acineux	3
				Épitbéliome typique tubuleux	2
				Épithéliome atypique	6
		Sarcome à cellules fusiformes			1
Voies biliaires	Épithéliomes : 10. — *Variétés et siège*		Canaux intra-hépatiques	Épithéliome cylindrique	1
			Cholédoque	Épithéliome atypique polymorphe	1
				Épithéliome colloïde	1
			Vésicule	Épithéliome adénomateux	1
				Épithéliome atypique	1
			Vésicule et conduits	Épithéliome colloïde	3
			Ampoule de Vater	Épithéliome cylindrique	2
5° *Bouche.* Tumeurs malignes : 20.	Épithéliomes : 19. — Sarcome : 1. — *Formes et siège*		Lévres	Épithéliome pavimenteux typique	2
				Épithéliome pavimenteux métatypique	1
			Langue	Épithéliome pavimenteux typique à globes cornés	7
				Épithéliome pavimenteux métatypique	4
				Lymphocytome	1
			Plancher	Épithéliome pavimenteux typique	1
				Branchiome pavimenteux métatypique	2
			Voile	Épithéliome pavimenteux typique	1
			Amygdale	Épithéliome pavimenteux métatypique	1
6° *Intestin*	Épithéliomes : 19. — *Formes et siège.*		Duodénum	Épithéliome brunnérien	1
				Épithéliome atypique	1
			Jéjunum et iléon	Épithéliome cylindrique	3
			Cæcum	Épithéliome atypique	2
			Appendice	Épithéliome atypique	1
			Côlon	Épithéliome cylindrique typique	3
				Épithéliome atypique	1
			Rectum	Épithéliome cylindrique typique	7
7° *Ovaire*	Tumeurs malignes : 18.	Épithéliomes : 15. — *Variétés*		Épithéliome kystique végétant endokystique	7
				Épithéliome végétant de surface	4
				Épithéliome polyédrique atypique solide	4
		Périthéliome			2
		Embryome malin			1
8° *Tissu conjonctif des membres* (aponévroses, muscles, etc.)	Tumeurs malignes : 16. — *Formes.*	Lymphocytome			3
		Sarcome à cellules fusiformes			11
		Myxome			2
9° *Rein*	Tumeurs malignes : 15.	Épithéliomes : 12. — *Variétés*		Épithéliome typique cylindrique tubulé	2
				Épithéliome métatypique cylindrique végétant	3
				Hypernéphrome à cellules claires	3
				Épithéliome à type fœtal	1
				Épithéliome du bassinet polyédrique	1
		Sarcome à cellules fusiformes			2
		Adénorhabdomyosarcome			1

Organe	Tumeurs	Variétés	Nombre
10° *Peau et glandes annexes*	Tumeurs malignes : 14.	Épithéliomes : 13. — *Variétés* : Épithéliome pavimenteux typique à globes épidermiques	4
		Épithéliome pavimenteux métatypique	4
		Épithéliome sébacé	2
		Épithéliome mélanique	3
		Sarcome mélanique	1
11° *Os et cartilages*	Tumeurs malignes : 13. — *Formes*	Enchondrome	3
		Sarcome fusiforme et chondrome	1
		Ostéosarcome à myéloplaxes	5
		Myélocytome	2
		Lymphocytome	2
12° *Testicules*	Tumeurs malignes : 10.	Épithéliomes : 5. — *Variétés* : Épithéliome cylindrique	1
		Épithéliome séminifère typique	4
		Embryome malin	4
		Sarcome à cellules fusiformes	1
13° *Poumon*	Tumeurs malignes : 10.	Épithéliomes : 6. — *Variétés* : Épithéliome cylindrique	1
		Épithéliome pavimenteux à globes cornés	3
		Épithéliome atypique	2
		Sarcome à cellules fusiformes	4
14. *Œsophage*	Épithéliomes : 8. — *Variétés*	Épithéliome pavimentenx typique à globes cornés	5
		Épithéliome pavimenteux métatypique ou atypique	3
15° *Dure-mère et pie-mère*	Tumeurs malignes : 8.	Endothéliome ou périthéliome	6
		Sarcome à cellules fusiformes	2
16° *Centres nerveux*	Tumeurs malignes : 7.	Épithéliome cylindrique épendymaire	1
		Gliome	4
		Sarcome à cellules fusiformes	1
		Périthéliome des plexus choroïdes	1
17° *Œil*	Tumeurs malignes : 5.	Gliome de la rétine	1
		Épithéliome mélanique de la rétine	1
		Périthéliome choroïdien	1
		Sarcome mélanique à cellules fusiformes	2
18° *Ganglions lymphatiques*		Lymphocytome	4
19° *Corps thyroïde*	Tumeurs malignes : 3.	Épithéliome typique	1
		Épithéliome pavimenteux métatypique (branchiome)	1
		Sarcome à cellules fusiformes	1
20° *Pharynx et larynx*		Épithéliome pavimenteux typique à globes cornés	2
21° *Pancréas*	Épithéliomes : 2. — *Variétés*	Épithéliome typique	1
		Épithéliome atypique	1
22° *Parotide*	Tumeurs malignes : 2.	Épithéliome glandulaire à cellules polyédriques	1
		Tumeur mixte : cylindrome	1
23° *Surrénale*	Tumeurs malignes : 2.	Épithéliome typique alvéolaire	1
		Périthéliome	1
24° *Rate*	Tumeurs malignes : 2.	Endothéliome	1
		Splénome	1
25° *Vessie*	Tumeurs malignes : 2.	Épithéliome pavimenteux métatypique	2
26° *Région du cou*		Branchiome. Épithéliome pavimenteux métatypique	2
27° *Pituitaire*		Épithéliome atypique	1

Nous mentionnerons seulement les divers points traités dans les autres parties du chapitre étiologique.

Fréquence du cancer selon l'âge.
Formes et localisations particulières aux divers âges.
Sexe. Prédominance des cancers chez la femme.
Fréquence relative des formes et des localisations selon le sexe.
Climats et races. Répartition géographique du cancer.
Le cancer chez les animaux.
Influence du milieu extérieur. Terrain, maisons, villes et campagnes
Hérédité.
Diathèses et tempéraments. Relations morbides. Influences nerveuses.
Alimentation et nutrition.
Professions, genre de vie.
Contagion et infection.

A ce propos nous avons passé en revue les divers travaux en faveur de l'épidémicité, de l'endémicité ou de la contagiosité du cancer, nous en avons montré les lacunes, l'insuffisance démonstrative, et nous avons conclu que jusqu'à présent aucun des faits présentés ne permettait d'admettre un semblable mode d'origine ou de transmission du cancer.

Actions traumatiques et irritatives. — Nous avons sous cette rubrique réuni un très grand nombre d'observations, de faits, de statistiques, empruntés à la littérature et dans lesquels le développement du cancer a paru lié étiologiquement à l'action traumatique ou aux divers modes ou agents d'irritation :

En distinguant notamment l'action des *traumatismes brusques et passagers* qui, de peu d'importance dans l'étiologie des tumeurs épithéliales, semblent au contraire pouvoir être relevés avec une particulière fréquence dans les commémoratifs des sarcomes;

Et les *irritations* et *inflammations chroniques* dont le rôle au contraire paraît si fréquent dans l'histoire des néoplasies épithéliales que nous leur attribuons une influence étiologique prédominante, trouvant ainsi une concordance absolue entre les résultats de l'investigation clinique et de l'enquête étiologique, et ceux que fournit d'autre part l'examen histologique des cancers et des lésions que nous considérons comme pré-cancéreuses.

Ces irritations chroniques peuvent être d'ordre divers, mécaniques, physiques, chimiques. Plus souvent ce sont des actions organiques complexes où interviennent des facteurs multiples, des modifications circulatoires, des processus cellulaires et microbiens divers et que nous englobons sous la désignation d'*inflammations chroniques*.

Nous n'énumérerons pas tous les faits étiologiques que nous avons réunis et qui concernent l'action des irritations chroniques : irritations professionnelles, dermatoses, cicatrices, tuberculose et syphilis, agissant aussi bien sur les revêtements cutanés et muqueux accessibles à l'observation, que sur les viscères : les leucoplasies, l'ulcère de l'estomac, les lithiases biliaire et urinaire, les pneumopathies chroniques, les scléroses pulmonaires, les inflammations chroniques du foie, du rein, de tous les

organes, etc. Leur nombre nous a permis de conclure à leur importance, comme représentant, en somme, une des conditions les mieux connues du développement des cancers.

Nous en avons rapproché l'*évolution cancéreuse des tumeurs bénignes*, que nous considérons comme représentant une étape intermédiaire du processus néoplasique, et qui, contestée autrefois par le plus grand nombre des auteurs, est aujourd'hui acceptée par beaucoup et à la démonstration de laquelle nous pensons avoir notablement contribué pour notre part.

Enfin une dernière condition étiologique du cancer est formée par ces malformations antécédentes que constituent les *ectopies d'organes* et les *hétérotopies de tissus* congénitales et même acquises.

Pathogénie. — Dans tous les chapitres précédemment analysés de notre étude du cancer, nous n'avons exposé que des faits, des faits cliniques, anatomo-pathologiques, expérimentaux, données statistiques et démographiques, tout ce que l'observation sous toutes ses formes pouvait nous fournir, mais nous nous sommes rigoureusement abstenu de toute conception théorique sur la nature même des formes morbides que nous décrivions.

Ces faits, nous les avions, d'ailleurs, résumés par avance dans notre définition du cancer, en disant que tout cancer est une tumeur par prolifération cellulaire, où les éléments proliférés dérivent des éléments cellulaires de la région intéressée et en dérivent par descendance directe. Ces éléments peuvent d'ailleurs être typiques ou atypiques, la prolifération se faisant régulièrement ou irrégulièrement, et la néoplasie étant essentiellement caractérisée par ses propriétés destructives, envahissantes et infectantes. Mais ce qui sépare le cancer de toutes les autres formes morbides connues, également caractérisées par l'infection, l'envahissement de l'organisme, c'est que, dans le cancer, ce qui envahit, et ce qui constitue les foyers morbides, ce ne sont pas des éléments parasites, étrangers à l'organisme, mais bien des éléments autochtones, des cellules mêmes de nos tissus, issues de la tumeur initiale et indéfiniment proliférées

Voilà ce qui caractérise le cancer, et qui ne se rencontre en aucune autre forme morbide.

Et cela seul le caractérise. Le cancer ne peut être affirmé que lorsqu'il est envahissant. A partir de ce moment, sa physionomie se complète par le retentissement sur l'organisme non seulement des entraves ou suppressions fonctionnelles dues aux compressions ou aux destructions d'organes, mais encore par des phénomènes d'intoxication qui révèlent l'action nocive des produits élaborés par les cellules néoplasiques, c'est la cachexie cancéreuse.

Avec des variétés dans la rapidité et l'intensité du processus, dans la précocité plus ou moins grande du retentissement sur la santé générale, ces caractères appartiennent à toutes les tumeurs malignes. Et celles-ci peuvent être constituées aux dépens de tous les éléments cellulaires de l'organisme. Nous avons vu, en effet, des cancers épithéliaux, et des cancers conjonctifs, des cancers de toutes les espèces et variétés de cellules qui se rencontrent dans l'économie.

De cette multiplicité de formes, pour une évolution identique, nous avons conclu que le cancer n'était pas une maladie, mais un processus morbide. Et en le définissant

un processus d'auto-infection de l'organisme par des cellules de l'organisme : cellules proliférées, envahissantes et destructives des éléments normaux avec lesquels elles entrent en conflit : processus auquel sont éventuellement soumis tous les éléments cellulaires de l'organisme, exactement dans la mesure où ils sont capables de prolifération et d'hyperplasie régénératrices, irritatives ou compensatrices, fonctions normales dont il représente la déviation pathologique, nous n'avons en réalité fait que résumer des constatations positives, sans y mêler aucune hypothèse.

Les causes de ce processus, nous les avons exposées au chapitre de l'étiologie; ou pour parler plus exactement, nous avons passé en revue les conditions connues de son développement, en mettant en relief celles qui, de par la fréquence de leur constatation, paraissaient les plus importantes, et sans avoir précisé cependant lesquelles et dans quelle mesure elles étaient réellement efficaces.

C'est que nous voulions toujours nous maintenir sur le terrain des faits, des faits prouvés, incontestables, et qu'actuellement encore la pathogénie du cancer est surtout basée sur des hypothèses. Aucune des explications proposées ne peut, en effet, être considérée comme définitivement démontrée, aucune n'a fait sa preuve, la seule preuve irréfutable, la reproduction expérimentale du cancer. C'est donc uniquement en appréciant dans quelle mesure les théories concordent avec les faits connus et les expliquent, que l'on peut approximer la pathogénie probable du processus cancéreux, et l'on conçoit combien, à ce point de vue, la manière dont on aura étudié la question, l'importance prépondérante pour les uns de l'observation clinique, pour d'autres des études histologiques, bactériologiques ou expérimentales, pour d'autres encore des essais de thérapeutique, pourront faire varier les opinions et incliner les jugements en faveur de telle ou telle hypothèse.

Les théories pathogéniques du cancer se réfèrent, en somme, à deux conceptions directrices principales. Les uns cherchant dans la spécificité de la cause une explication complète des phénomènes caractéristiques du processus, dont ils retiennent surtout les analogies avec les maladies infectieuses, croient à l'intervention d'agents animés et édifient une *théorie parasitaire* du cancer.

Les autres, plus frappés des particularités qui singularisent le processus cancéreux, et le différencient de tous les processus infectieux connus, attentifs surtout aux modalités si spéciales des actes cellulaires, mettent au premier plan l'étude du terrain, la nature des cellules, leurs origines, les modifications qu'elles ont subies, et de ce fait nous pouvons englober les diverses théories issues de ces préoccupations sous le nom de *théories cellulaires*.

Les premiers font entièrement dépendre le cancer de l'action d'une cause extrinsèque; les seconds mettent au premier plan les modifications intrinsèques des organes et des tissus.

Il y a bien encore des conceptions plus vagues, invoquant un état général particulier, attribuant le développement du cancer à l'hérédité, aux diathèses, diathèse spéciale néoplasique, diathèse commune à d'autres manifestations morbides, arthritisme, herpétisme; mais ce sont là des conditions prédisposantes, qui, pour la réalisation du néoplasme, doivent forcément se compléter des mécanismes pathogéniques sus-mentionnés.

Nous avons exposé et discuté en détail chacune de ces théories.

La *théorie parasitaire* d'abord. Nous avons résumé les travaux concernant les microbes, coccidies, protozoaires, blastomycètes, spirochètes, etc., parasites connus ou inconnus, isolés et cultivés, ou simplement entrevus, qui ont été successivement invoqués comme cause pathogène spécifique des tumeurs malignes.

Puis, reprenant tous les arguments d'ordre clinique, étiologique, expérimental, anatomo-pathologique ou bactériologique qui ont servi à édifier cette théorie, nous en avons montré l'insuffisance, soit comme preuve fournie, soit même comme possibilité théorique d'expliquer le processus cancéreux. Et nous avons conclu qu'aucune forme actuellement connue du parasitisme ne pouvait cadrer avec les faits prouvés et universellement acceptés caractérisant le processus cancéreux.

Les *théories cellulaires* sont basées sur la conception du parasitisme cellulaire du cancer.

Cette conception du parasitisme cellulaire est aujourd'hui généralement admise; les cellules cancéreuses sont ainsi considérées comme virulentes (Gilbert) comme anarchiques (Debove). Et cette conception, nous l'exposions ainsi en 1885 en décrivant la généralisation d'un cancer de l'ovaire : « Ici le parasite est un élément constituant de l'organisme, une cellule épithéliale douée on ne sait pourquoi de véritables propriétés infectantes. »

Le *parasitisme cellulaire*, c'est en somme la conception du processus cancéreux telle que nous l'avons exposée, et il n'y a là, en réalité, aucune hypothèse, mais purement et simplement la constatation des faits et par un tel nombre d'observateurs qu'ils peuvent être considérés comme définitivement prouvés.

Mais où l'hypothèse devient nécessaire, c'est quand il s'agit d'expliquer pourquoi et comment ces faits se produisent, pourquoi ces cellules entrent-elles en insurrection et quelle est l'action provocatrice?

L'action nerveuse, l'antagonisme des tissus ne fournissent que des hypothèses imprécises.

En dernière analyse, et parmi les théories cellulaires, trois manières de comprendre la spécialisation des cellules cancéreuses nous paraissent surtout à retenir, et se partagent les opinions des divers auteurs qui répugnent à accepter la théorie parasitaire :

1° Les cellules cancéreuses sont des cellules particulières, différentes de celles qui constituent les tissus adultes, ce sont des *résidus des proliférations embryonnaires* et qui, comme telles, ont conservé les propriétés caractéristiques des éléments cellulaires à cette phase du développement (Cohnheim).

Ou bien, et sans remonter jusqu'aux phases initiales du développement, un processus de *fécondation cellulaire*, survenant dans les tissus déjà développés et même adultes, donne naissance à des cellules aussi vivaces que les cellules mêmes de l'embryon (Klebs, Schleich, Hallion, Moore et Walker, Bashford et Murray);

2° Embryonnaires ou adultes, les cellules qui se trouvent isolées par *déplacement hétérotopique* de leurs connexions naturelles deviennent aptes à la prolifération cancéreuse (Ribbert);

3° L'évolution cancéreuse est le résultat d'actions irritatives multiples, modifiant à tout âge la biologie des cellules, et agissant surtout par leur très longue durée, amènent par une sorte de *sélection cellulaire pathologique*, le développement d'une race cellu-

laire nouvelle, douée des propriétés d'autonomie et d'aggression caractéristiques du processus cancéreux (Menetrier).

Et passant en revue plus en détail ces diverses hypothèses, nous avons montré tout d'abord l'insuffisance de la théorie de Cohnheim, qui n'est manifestement applicable qu'à un petit nombre de cancers, et qui même complétée par l'extension que lui a donnée Ribbert en faisant de la rupture des connexions organiques la cause même du cancer, est formellement réfutée par l'examen des lésions des cancers au début, et par les résultats de l'expérimentation sur le cancer des animaux.

Les théories embryogéniques, la *fécondation cellulaire* et le *rajeunissement karyogamique*, sont d'ingénieuses hypothèses, mais à l'appui desquelles aucun fait positif n'a pu être fourni.

Nous nous rejetons donc sur les théories irritatives, et après avoir rappelé les faits étiologiqnes, cliniques et anatomo-pathologiques qui leur donnent vraisemblance, nous exposons notre conception personnelle de la *sélection cellulaire pathologique*.

En résumant les faits que nous avons rassemblés et plus particulièremont en ce qui concerne l'étude des cancers épithéliaux, du cancer de l'estomac notamment, nous voyons que, sous l'influence de processus irritatifs longtemps prolongés, se produisent des modifications des épithéliums, consistant objectivement dans une réduction du type cellulaire et la perte des apparences de différenciation fonctionnelle; en même temps, et tandis qu'un grand nombre des éléments paraissent avoir succombé, ceux qui subsistent semblent, en revanche, surtout pourvus de propriétés végétatives énergiques. Il se produit, en somme, une diminution ou suppression des fonctions cellulaires normales et une sorte d'accoutumance à des conditions de vie végétative et de lutte persistante contre des influences nocives répétées.

On peut ainsi trouver une certaine analogie entre les conditions où se trouvent alors les cellules, la manière dont elles s'adaptent à de nouvelles conditions de vie, et ce que nous savons des réactions biologiques des organismes inférieurs, infusoires ou bactéries soumis à des changements de milieu et qui commencent par succomber en grand nombre, tandis que les survivants acquièrent une vitalité nouvelle, repeuplent le liquide ensemencé, ou, s'il s'agit de microbes inoculés dans les tissus, deviennent capables d'entrer en lutte avec les éléments de l'organisme dans lequel ils ont été introduits. Et l'analogie est d'autant plus grande que les mêmes phénomènes exactement, s'observent dans les greffes cellulaires, greffes de cellules normales, greffes de cellules néoplasiques. Tout d'abord une quantité considérable des éléments greffés succombent; un petit nombre survivent, les plus résistants ainsi sélectionnés, qui prolifèrent, et c'est par eux que, dans le cas de greffe néoplasique, de tumeur de souris, par exemple, se forme le nouveau néoplasme, dont la croissance indéfinie pourra, par des greffes nouvelles, s'étendre chez de multiples générations d'animaux successivement infectés.

On peut donc penser que les cellules qui végètent et se reproduisent dans des conditions anormales, au sein de tissus en inflammation chronique, ou encore hétérotopiques et séparées de leurs connexions naturelles, entravées dans leurs fonctions et perturbées dans leur nutrition, acquièrent lentement, graduellement, des propriétés nouvelles de vitalité, de prolificité, et tendent à s'isoler du reste de l'organisme dont elles souffrent et ne bénéficient pas, à s'isoler d'autant mieux qu'elles descendent originellement de cellules indépendantes et que toute cellule porte en elle-même hérédi-

tairement et à des degrés divers les propriétés et les tendances de l'organisme entier.

En d'autres termes, on peut retrouver dans ce processus comme une sorte de *sélection pathologique*, qui amène la formation de races cellulaires nouvelles, autonomes et indépendantes, et cela avec toutes les contingences, les éventualités hasardeuses d'une opération complexe et de longue durée; ne réussissant que dans un petit nombre de cas, après beaucoup de temps, moyennant de multiples conditions favorables et selon celles-ci, plus ou moins efficace, même plus ou moins rapide ; tout comme on observe dans la production artificielle de races animales ou végétales par sélection. Nécessitant un temps d'autant plus long qu'il s'agit de cellules plus différenciées, d'où la longueur extrême des processus inflammatoires qui donnent naissance aux épithéliomes, tandis que les sarcomes dérivés de types cellulaires de différenciation beaucoup moindre succèdent souvent à des inflammations courtes ou même à des traumatismes passagers.

Ces modifications cellulaires se produisent avec des degrés divers, des gradations successives, partant des réactions simples de l'*hyperplasie inflammatoire* ou *compensatrice*, passant par l'*hypertrophie adénomateuse*, pour aboutir à l *épithéliome infectant* et *atypique*, à une infection cellulaire autochtone, produite par ces éléments néoformés; ce processus restant comparable dans tous ses stades aux infections microbiennes exogènes, qui produisent, selon le degré de virulence des microbes (représenté ici par l'activité végétative des cellules), des lésions variant de l'abcès local à l'infection purulente généralisée.

On saisit, par là, la contingence du processus, et pourquoi, relevant de causes banales et de grande fréquence, il est pourtant relativement rare, incomparablement plus rare que les causes invoquées. C'est qu'en effet, les qualités des cellules ne sont pas équivalentes, leur aptitude réactionnelle est plus ou moins prononcée, leur tendance proliférative inégalement marquée.

La sélection opère en choisissant, en mettant en évidence des qualités ou propriétés naturelles, mais non en les créant. Ces qualités, d'aptitude réactionnelle et proliférative sont à un certain degré présentes dans toutes les cellules, mais toutes ne les possèdent pas à un degré suffisant pour réaliser l'*hyperplasie*, la *tumeur*, le *cancer*. Et c'est dans ce sens qu'on peut invoquer une prédisposition organique, héréditaire, ou acquise. Et probablement aussi, d'autres influences que nous ne faisons encore qu'entrevoir.

Dans les actions et réactions qui se passent entre les éléments constituants de l'organisme, il faut en effet tenir compte non seulement des phénomènes morphologiques, que nous montre l'examen histologique, mais aussi des influences que peuvent exercer de près ou à distance les substances dissoutes en circulation dans l'organisme. Et il semble bien que ces substances doivent jouer un rôle dans l'histoire des proliférations néoplasiques. Nous avons précédemment parlé des substances toxiques qui, émanées du cancer complètement développé, vont impressionner l'organisme, et sont à compter dans les causes de la cachexie cancéreuse. Mais il se peut aussi que des substances émanées des autres organes, soit sains, soit pathologiques, jouent un rôle dans l'excitation proliférative des cellules, et surtout des cellules hyperplasiques des processus inflammatoires chroniques.

Sans qu'on puisse encore préciser leur nature, leur rôle exact, leur valeur patho-

gène, il est très hautement probable que des produits solubles, élaborés par l'organisme, et en circulation dans ces milieux, jouent un rôle important dans l'excitation ou l'inhibition prolifératives des cellules cancéreuses et de telle ou telle de leurs activités morbides. Mais ces actions ne sont acceptables comme causes pathogènes qu'à la condition de se produire sur des cellules spéciales, préparées, sélectionnées, et ne sauraient par conséquent être supposées la cause même du processus cancéreux, mais seulement une condition adjuvante de son évolution. Car autrement leur action devrait s'étendre à tous les tissus similaires, et serait incompatible avec ce que nous savons de la circonscription initiale du cancer à ses débuts.

Parmi ces toxines excitatrices ou inhibitrices, il est possible enfin d'en concevoir d'origine exogène, d'origine microbienne, par exemple, et le parasitisme pourrait ainsi agir comme cause seconde, non seulement localement, mais même à distance, par l'intermédiaire de la circulation et sans contact direct avec les cellules cancéreuses.

Il nous paraît en tous cas que ces processus de prolifération néoplasique et de migration cellulaire sont la manifestation de propriétés générales dont sont capables toutes les cellules de l'organisme dans certaines circonstances, un mode de leurs réactions à un certain degré d'excitation ou d'irritation; mais si dans le plus grand nombre des cas, nous pouvons comprendre de la manière que nous avons dite la mise en jeu de ces propriétés cellulaires, nous devons admettre également que d'autres influences actuellement non connues peuvent avoir les mêmes effets.

Au surplus, en employant ces termes : irritation chronique, inflammation chronique, nous sommes restés dans le vague à dessein, supposant ainsi des actions multiples et complexes, irritants et excitants, internes ou externes, poisons endogènes ou exogènes, entraves fonctionnelles, etc., telles que nous en pouvons admettre dans les conditions précédemment énumérées, non seulement d'inflammation chronique, mais aussi d'hétérotopie cellulaire. Rien n'empêche d'admettre également des actions parasitaires, bactériennes ou autres, ou des produits de sécrétions cellulaires ou parasitaires, d'autant plus vraisemblables que nous reconnaissons à ces agents la propriété d'édifier des néoplasies temporaires de tout point semblables aux tumeurs les plus authentiques (condylomes, végétations vénériennes), et cela ne fait que multiplier les causes que nous supposons très nombreuses.

Ainsi le cancer nous apparaît comme un aboutissant d'influences pathologiques multiples, et non spécifiques, qui, modifiant les tissus, ont éventuellement abouti à une sélection cellulaire dans le sens de l'indépendance, et ont mis en action un processus dont les particularités essentielles et originales sont seulement la manifestation des propriétés mêmes des cellules émancipées

Traitement. — La thérapeutique du cancer devient de jour en jour moins décourageante. Non que nous possédions encore aujourd'hui le moyen assuré de le guérir, mais d'une part, l'intervention chirurgicale, mieux réglée, guidée par une connaissance plus précise du mode de développement et d'infection des éléments cancéreux, donne de meilleurs résultats; et, d'autre part, nous commençons à connaître et de manières diverses, la possibilité dans certains cas d'une destruction élective des cellules cancéreuses, dans les tumeurs mêmes, et tout en respectant les éléments sains auxquels elles sont mêlées. Ce sont là, à vrai dire, surtout des promesses pour l'avenir, mais il y a

déjà cependant des résultats acquis, incontestables. Telles sont les considérations par lesquelles nous avons abordé l'étude des traitements du cancer.

Après avoir exposé les conditions générales du traitement et les tentatives expérimentales de vaccination et d'immunisation, nous passons successivement en revue :

Le traitement chirurgical;

La destruction locale des cancers par cautérisation ou actions modificatrices diverses;

Le traitement par les agents physiques, par les rayons X, par le radium;

La sérothérapie, la bactériothérapie, la toxinothérapie;

Les traitements palliatifs et symptomatiques.

Dans le chapitre consacré à l'action des rayons de Roentgen, nous avons rapporté les observations personnelles que nous avons faites sur le processus histologique de la régression des tumeurs influencées par les irradiations, et figuré les apparences les plus caractéristiques de ces lésions.

III. DES ÉTATS MORBIDES PRÉCANCÉREUX ET DE LA FORMATION DU CANCER A LEURS DÉPENS

Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer.
(15 juin 1908, 13 figures.)

Nous avons, dans ce mémoire, étudié les affections qui se présentent assez fréquemment en relation avec le développement d'un cancer pour qu'on puisse les qualifier de précancéreuses. Puis nous avons cherché à montrer que ce ne sont pas là des faits exceptionnels, mais qu'ils correspondent au contraire à un processus général, et représentent, à notre avis, un stade nécessaire et constant de l'évolution cancéreuse.

Dans la plupart des cas, en effet, où l'on peut, de manière ou d'autre, observer le cancer à ses débuts, on constate que le cancer se développe sur un terrain déjà modifié par des altérations antérieures du tissu. C'est là un point capital dans l'histoire du cancer, que nous nous sommes efforcé d'établir par un grand nombre de travaux antérieurs dont le présent mémoire est en quelque sorte la synthèse et que nous avons résumé dans cette formule : *le cancer n'est pas une forme morbide primitive, c'est un aboutissant d'états pathologiques multiples antérieurs et préparatoires.*

Ces états préparatoires multiples, nous les avons groupés en deux classes principales suivant leurs modalités pathogéniques générales :

1° *Malformations du développement;*

2° *Modifications inflammatoires, et plus spécialement inflammatoires chroniques des organes et des tissus.*

Dans les troubles du développement, des actions et des modifications diverses peuvent être incriminées dans la genèse du cancer, actions qui se résument dans le déplacement des éléments hors de leur place normale d'où le nom de *cancers d'origine hétérotopique* sous lequel nous les désignons.

Plus importantes et plus variées sont les formes morbides inflammatoires ou irri-

tatives que l'on peut rencontrer à l'origine des cancers. Elles se caractérisent essentiellement par des proliférations cellulaires amenant l'hyperplasie des tissus, ou encore des modifications morphologiques importantes de leurs éléments et que l'on peut qualifier de métaplasiques.

D'où deux classes principales d'états morbides précancéreux d'origine inflammatoire : 1° les *hyperplasies* ; 2° les *métaplasies*.

Les *états hyperplasiques* sont complexes et variés selon les tissus et les organes intéressés. Les formes les plus complètes en sont les papillomes et les adénomes.

La réalité des rapports, qui unissent ces altérations diverses avec les cancers, nous

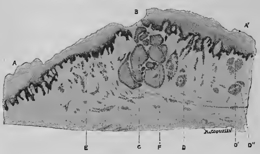


Fig. 59. — Cancer de la peau d'origine hétérotopique. Épithéliome pavimenteux métatypique au début de son évolution (in *Cancer*).

A, A'. Couche épidermique légèrement papillomateuse, mais sans connexion avec la tumeur au niveau de laquelle elle est fissurée en B. — C. Ilôts cellulaires hétérotopiques (cellules nævíques) en croissance néoplasique — D, D', D''. Ilôts voisins moins développés. — E. Amas de cellules nævíques non hyperplasiés. — F. Lobule dont les cellules hâtivement proliférées commencent à dégénérer au centre.

est démontrée par l'observation clinique qui nous montre la succession chronologique des unes et des autres.

Le degré de fréquence avec laquelle de semblables observations peuvent être faites a son importance probante, et pour certaines affections d'un diagnostic facile, telle que la leucoplasie linguale, le lupus, la lithiase biliaire, les statistiques nous renseignent en nous fournissant des chiffres démonstratifs.

La relation de fréquence établie, il reste encore à éclaircir en quoi consiste le rapport entre l'affection précancéreuse et le cancer. C'est alors par l'investigation histologique que nous avons essayé de résoudre le problème ainsi posé. Et comme exemple démonstratif, nous avons étudié et figuré un certain nombre de cancers, tout à fait au début de leur développement, et dérivant des diverses catégories d'affections ou de lésions précancéreuses, telles que nous les avons classées.

Tout d'abord, pour les cancers développés aux dépens de malformations du développement, ou *cancers d'origine hétérotopique*, nous étudions un petit épithéliome pavimenteux métatypique, développé sur le dos de la main aux dépens d'éléments d'origine nævique. Et nous montrons que, dans ce cas, l'évolution cancéreuse se fait

aux dépens mêmes des éléments constituants de la lésion précancéreuse, des cellules hétérotopiques du nævus, presque sans changement de leurs apparences et simplement par multiplication active de ces cellules, d'ailleurs déjà atypiques dans la lésion primitive et avant le début du processus cancéreux.

A côté de ce fait étudié en détail, nous rappelons d'ailleurs que les cancers

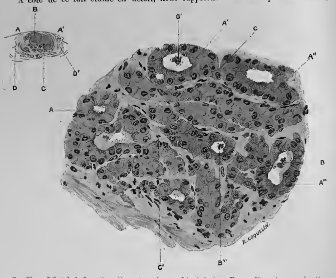


Fig. 60. — Début de la formation adénomateuse dans un foie cirrhotique. Noyau adénomateux représenté de grandeur naturelle (in *Cancer*).

A, A'. Surface du foie. — B. Noyau adénomateux principal entouré de noyaux hypertrophiques plus petits. — C. Point dessiné à un plus fort grossissement (fig. 61) — D, D'. Tissu hépatique comprimé.

Fig. 61. — Noyau adénomateux de foie cirrhotique (in *Cancer*).

A, A', A''. Hypertrophie des travées hépatiques avec disposition de leurs cellules en acinis biliaires. — B, B', B''. Concrétions de pigment biliaire dans les cavités acineuses. — C, C'. Stroma conjonctif.

d'origine hétérotopique sont fort nombreux, cancers mélaniques de la peau ; branchiomes de la région cervicale, cancers surrénaux des reins, évolution maligne des kystes dermoïdes, etc.

Comme exemples de cancers développés aux dépens des inflammations chroniques hyperplasiques ou cancers d'origine hyperplasique, nous étudions le cancer des cirrhoses ; nous avons pu en effet trouver dans des cirrhoses arrêtées dans leur évolution par une affection intercurrente, de petits noyaux adénomateux que nous croyons pouvoir considérer légitimement comme cancers hépatiques au début. Nous en rapportons trois exemples, permettant une sériation complète des lésions, depuis la simple

hyperplasie des trabécules hépatiques, jusqu'au cancer pleinement constitué, et manifestant par son extension et ses métastases, l'ensemble de ses propriétés caractéristiques.

Et nous voyons ainsi le cancer procéder directement d'une hyperplasie à la fois inflammatoire et fonctionnelle, régénératrice et compensatrice, comme est celle de la cirrhose.

Dans d'autres cas, l'évolution adénomateuse paraît être le mode de passage de

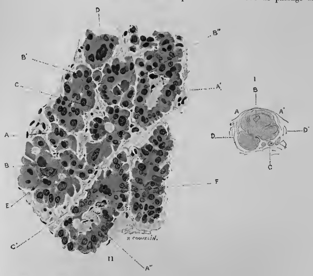


Fig. 62. — I. Adénome acineux ou petit cancer acineux dans un foie cirrhotique. Noyau représenté de grandeur naturelle. — II. Le même à un plus fort grossissement (in *Cancer*).

I. A, A'. Surface du foie. — B, Noyau adénomateux. — C. Point dessiné à un plus fort grossissement. — D. Tissu hépatique refoulé.

II. Les travées hépatiques hyperplasiées forment des cavités acineuses tapissées de cellules modifiées. — D, B', B''. Concrétions biliaires. — C. Stroma et vaisseaux sanguins — D. Noyau géant hyperchromatique. — E. Noyau géant hypochromatique. — F. Noyau bourgeonnant.

l'hyperplasie irritative au cancer. Et nous en donnons comme exemple deux cas de cancer des voies biliaires (cholédoque, et vésicule) montrant deux stades différents de la formation adénomateuse, avec évolution épithéliomateuse, en rapport l'un et l'autre avec l'action irritative prolongée des calculs.

Nous citons, en outre, les multiples exemples que nous avons antérieurement publiés des transformations cancéreuses des polyadénomes gastriques, en insistant plus particulièrement sur le polyadénome à centre fibreux, en raison de la particulière

netteté et de l'origine inflammatoire de la lésion, et de la formation cancéreuse qui y prend naissance.

Enfin, dans les *cancers d'origine métaplasique*, la modification précancéreuse con-

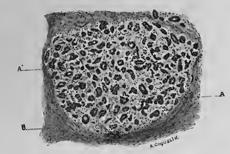


Fig. 63. — Cancer hépatique type acineux (in *Cancer*).
A, A'. Disposition en acini des cellules cancéreuses. — B, Stroma fibreux.

siste dans un changement de la morphologie des cellules soumises aux actions irritatives chroniques, et ce changement morphologique se retrouve également dans le cancer développé aux dépens des cellules ainsi modifiées.

C'est ce que l'on observe dans les inflammations chroniques des bronches où le

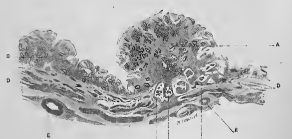


Fig. 64. — Petit cancer au début dans une vésicule biliaire calculeuse (cancer d'origine adénomateuse) (in *Cancer*).
A. Végétation polypeuse formée de tubes épithéliomateux. — B. Glandes en hyperplasie adénomateuse. — C, C', C'', Lymphatiques renfermant des cellules épithéliales en migration. — D, D. Couche musculaire. — E, E'. Vaisseaux sanguins.

revêtement cylindrique cilié est remplacé par un épithélium polyédrique stratifié, et au niveau desquelles se développe une forme de cancer pavimenteux à globes cornés, dont l'apparition, en ce siège, serait incompréhensible sans la connaissance des modifications antérieurement subies par les épithéliums.

Et résumant les faits que nous avons ainsi étudiés concernant chacune des formes principales des états précancéreux, nous en tirons la conclusion que ce sont dans ces états morbides précancéreux, précisément les éléments modifiés qui deviennent cancéreux, que les modifications consistent essentiellement dans l'atténuation ou la disparition des apparences de différenciation morphologique et fonctionnelle des éléments cellulaires et dans une tendance proliférative plus ou moins intense, enfin que la formation du cancer se marque par une accentuation dans le même sens de ces caractères anormaux des cellules, et se montre ainsi comme la phase ultime d'une évolution déjà commencée par l'affection précancéreuse, comme la continuation d'un même processus dont l'étape précancéreuse serait simplement la préface.

IV. — DÉLIMITATION ET CLASSIFICATION DES SARCOMES

En analysant précédemment le chapitre des sarcomes de notre livre du Cancer nous avons résumé l'essentiel de ce mémoire.

V. — ESSAI DE NOMENCLATURE DES CANCERS POUR L'USAGE INTERNATIONAL

Collaborateurs : MM. P. Delbet et A. Herrenschmidt. *Conférence internationale du cancer* (Paris, 1910).

Nous avons, dans ce travail, proposé à la Conférence internationale, une nomenclature des cancers, basée essentiellement sur les caractéristiques histologiques des néoplasmes, indépendamment de toute conception théorique ou pathogénique, et pouvant ainsi être acceptée par tous ceux qui étudient ces questions, et quelles que soient d'ailleurs leurs opinions personnelles sur les cancers et la nature de ces formes morbides.

Nous avons cherché surtout à préciser nettement les termes employés, à éviter les expressions équivoques trop fréquentes en pareille matière, et dont le sens varie d'un pays à l'autre, et qui se trouvent même souvent différemment employées par des auteurs de même langue.

Nous rejetons ainsi le terme de carcinome, dont le sens n'est pas le même en France et en Allemagne. Nous précisons que l'épithéliome désigne uniquement une néoplasie maligne; l'adénome, au contraire, une hyperplasie bénigne; ce qui nous fait rejeter également les termes d'adénome malin, d'adéno carcinome.

Nous admettons avec la généralité des auteurs de nos jours la descendance des néoplasmes directement de tous les éléments cellulaires différenciés ou non qui forment les tissus et les organes du corps humain.

Les néoplasmes se classent donc comme les tissus normaux dont ils dérivent.

Et pour chaque espèce cellulaire, nous distinguons, par des termes précis, le degré

de déviation plus ou moins complète de la forme normale, réalisée par l'évolution néoplasique.

N'envisageant que les tumeurs malignes, nous appelons *épithéliomes* toutes celles qui dérivent des épithéliums ; *sarcomes* celles qui dérivent de la série conjonctive. Cependant, pour bien marquer l'échelle qui conduit de la simple hyperplasie jusqu'aux tumeurs tout à fait malignes, pour la plupart des organes, nous avons fait précéder la liste des tumeurs malignes de celle des principales affections précancéreuses, y compris les tumeurs bénignes.

La succession des états précancérenx et cancéreux se trouve ainsi pour les épithéliums : hyperplasie simple, hyperplasie papillomateuse ou adénomateuse (papillome, adénome) ; épithélioma typique ou à évolution complète, épithélioma métatypique ou à évolution incomplète, épithélioma atypique ou à évolution irrégulière.

En ce qui concerne les tumeurs de nature conjonctive, la délimitation entre la néoplasie bénigne et la néoplasie maligne est plus difficile à tracer. Nous avons néanmoins essayé d'appliquer aux cancers conjonctifs des termes correspondant aux étapes indiquées pour les cancers épithéliaux.

Comme exemple, voici un tableau qui met en parallèle les étapes d'une tumeur épithéliale glandulaire et celles d'une tumeur cartilagineuse, cette dernière en double, avec les dénominations rigoureusement logiques et les dénominations admissibles.

PRÉCANCER	ADÉNOME	CHONDROME	CHONDROME
Cancer. . .	Épithéliome glandulaire typique.	Sarcome cartilagineux typique	Chondrome malin.
			Chondro-sarcome.
	Épithéliome glandulaire métatypique.	Sarcome cartilagineux métatypique.	Sarcome du cartilage.
	Épithéliome glandulaire atypique.	Sarcome cartilagineux atypique.	Sarcome.

La formation d'un terme complet et clair est essentiellement simple lorsqu'on est fixé sur la nature de la tumeur et son mode évolutif. En première ligne, sans exception, doit figurer le mot *épithéliome* ou *sarcome*. (Au cas seulement où l'on ne croirait pas pouvoir affirmer la nature de la cellule qui prolifère, on dirait : Cancer des cellules X, des tissus ou organes Y.) Ensuite et dans un ordre variable suivant l'harmonie de l'ensemble des mots, on fera connaître l'*organe*, ou le *tissu origine de la tumeur*, *le caractère structural ou cytologique prépondérant*, *les particularités de structure*, *d'évolution ou les dégénérations* (graisseuse, colloïde, muqueuse, pigmentaire, hyaline, vitreuse, etc.). Exemple : épithéliome cylindrique, métatypique et infiltrant du corps utérin ; sarcome ostéoblastique ; ostéoïde du maxillaire.

Tels sont les principes directeurs de la nomenclature que nous avons proposée, et qui, pour le détail, reproduit d'ailleurs à peu près complètement celle que nous avons employée dans notre livre sur le cancer.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX DIVERS CONCERNANT LES TUMEURS ET LES CANCERS

I. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Hyperplasies et métaplasies épithéliales expérimentalement produites chez le rat par l'action réitérée des rayons X (avec 7 figures).

(N° 172.)

En soumettant des rats à des irradiations successives à faible dose et réitérées pendant des mois, nous avons obtenu des altérations du revêtement cutané que nous avons étudiées au niveau des oreilles excisées par biopsie et qui nous ont montré du côté des épithéliums des lésions manifestement hyperplasiques et métaplasiques.

Aux doses où ils ont agi dans ces cas, en effet, non seulement les rayons X n'ont montré aucune tendance à la destruction cellulaire, tout au moins en ce qui concerne le revêtement épithélial de la surface, mais au contraire ils ont été excitateurs de la vitalité et de la prolifération de ces éléments épithéliaux.

Ce sont en effet des lésions essentiellement hyperplasiques que nous avons constatées et qui sont marquées par l'épaississement du revêtement épidermique. Cet épaississement est bien la conséquence d'une prolifération exagérée, puisque nous avons retrouvé encore, au moment de notre examen, une abondance insolite des figures de division cellulaire.

Mais, en outre, il y a perturbation manifeste dans l'évolution des éléments proliférés; disparition des caractères de différenciation spécialisant les appareils pilo-sébacés et uniformisation des types cellulaires, tous devenus semblables à la forme la plus simple de leur espèce, le type de revêtement superficiel.

Et aussi avec des anomalies d'évolution encore plus prononcées, l'apparition de troubles dans le processus de kératinisation, formation de cellules cornées isolées, en pleine couche de Malpighi, et de globes épidermiques, soit dans cette même couche, soit dans les prolongements épithéliaux intradermiques.

Il y a donc à la fois hyperplasie et métaplasie cellulaires. Et le fait nous a paru particulièrement intéressant à constater en ce cas, puisque ces altérations ont été obtenues sous l'influence d'un agent physique que nous savons capable de déterminer

chez l'homme des inflammations cutanées chroniques susceptibles d'aboutir à l'évolution cancéreuse.

Indépendamment de ce point de vue pathogénique, ces faits sont également intéressants en ce qui concerne les applications thérapeutiques des rayons X dans le traitement des diverses néoplasies. Ils nous montrent en effet avec évidence une action excito-proliférátrice de ces rayons, action qui paraît correspondre à un certain degré d'intensité de l'excitation et à un certain degré de sensibilité ou de résistance des éléments cellulaires. Et cela nous explique que dans les cas où ils ne sont pas destructeurs, ou tout au moins inhibiteurs de l'activité des éléments néoplasiques, ces rayons puissent éventuellement être excitateurs de leur développement, et susciter ainsi des aggravations prolifératives, conséquences d'un dosage insuffisamment approprié à la résistance des cellules cancéreuses.

II. — PROCESSUS DE GÉNÉRALISATION DES CANCERS

Kystes multiloculaires des ovaires. Généralisation.

(N° 8.)

Nous avons dans ce travail relaté l'histoire d'une malade qui entra à l'hôpital pour une pleurésie dont la nature cancéreuse fut précisée par la ponction et l'examen cytologique du liquide. Il s'agissait d'une localisation secondaire d'un cancer kystique des ovaires.

L'étude anatomique et histologique des diverses manifestations de ce cancer généralisé au péritoine, à la plèvre, à l'estomac, etc., nous a permis de reconstituer la marche du processus et son mode de généralisation. Et suivant d'étapes en étapes les cellules néoplasiques depuis leur point de départ dans la tumeur primitive de l'ovaire, jusqu'à leurs métastases les plus distantes, et notamment jusqu'à la lésion pleurale, nous avons nettement conclu que le processus d'extension et de généralisation du cancer était uniquement un processus d'infection cellulaire. Conclusion que tous nos travaux ultérieurs ont tendu à confirmer, mais qui, à l'époque, était nouvelle. « On conçoit ainsi, disions-nous en terminant, comment une lésion primitivement locale a pu se propager par greffes successives et envahir enfin des organes aussi éloignés de son point de départ, se conduisant à la manière des parasites végétaux; *mais ici le parasite est un élément constituant de l'organisme, une cellule épithéliale douée, on ne sait pourquoi, de véritables propriétés infectantes.* »

Cancer de l'estomac, du canal thoracique et des ganglions sus-claviculaires gauches; épanchements chyliformes des séreuses et généralisation cancéreuse par voie lymphatique rétrograde.

(N° 88.)

Ce cas de cancer de l'estomac où la lésion initiale s'est trouvée masquée cliniquement par la multiplicité des symptômes et des lésions secondaires, est surtout

intéressant par le mode de la généralisation des éléments néoplasiques. Nous en avons ainsi reconstitué les étapes.

Dans l'estomac s'est développé un cancer épithélial de type adénomateux à son origine, atypique à son complet développement, et dont les cellules activement proliférantes présentent cependant une tendance dégénérative manifeste, et surtout graisseuse.

Ce cancer a envahi le système lymphatique de l'estomac, puis de proche en proche les ganglions et enfin les origines du canal thoracique. Les cellules cancéreuses cheminant dans ce dernier sont arrivées dans le système sanguin au niveau du confluent jugulaire et là vraisemblablement, en raison de propriétés particulièrement irritantes, ont déterminé la coagulation sanguine, la thrombose jugulaire et sous-clavière qui secondairement a entraîné l'oblitération du canal thoracique à sa terminaison et la stase générale dans tout son parcours et jusqu'à ses origines.

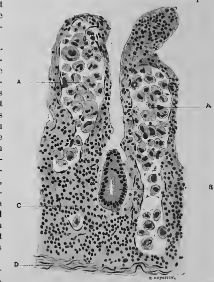


Fig. 65. — Lymphangite cancéreuse des villosités intestinales dans un cas d'oblitération du canal thoracique consécutive à la généralisation d'un cancer de l'estomac (in *Cancer*).

A, A'. Lymphatiques distendus par les cellules cancéreuses. — B. Glande. — C. Tissu de la muqueuse infiltré de lymphocytes. — D. Musculaire muqueuse.

La stase lymphatique résultant de l'oblitération du canal thoracique a amené alors une dilatation rétrograde de tous les appareils lymphatiques afférents, et l'infection par les cellules cancéreuses de ces appareils, des ganglions du creux sus-claviculaire gauche, des lymphatiques du poumon envahis du hile jusqu'à la plèvre, des lymphatiques du foie, de la rate, des reins, de l'utérus, des intestins et du péritoine, de la peau, etc., de tous les organes tributaires dans leur circulation lymphatique de la voie d'écoulement du canal thoracique.

Il s'est produit, en somme, par suite de l'arrêt total de la circulation dans le canal thoracique, une inondation de lymphe chargée de cellules cancéreuses dans tous les organes et les tissus; une généralisation du cancer par voie lymphatique rétrograde.

Ce fait nous a fourni en outre la démonstration que, dans les thromboses qui surviennent chez les cancéreux, il y avait, outre les formes communes de thromboses, imputables à une infection secondaire, qui se développe chez ces malades au même

titre que chez tous les cachectiques, une véritable thrombose cancéreuse, c'est-à-dire liée dans son développement à la pénétration des cellules cancéreuses dans la cavité vasculaire, ces cellules étant l'agent provocateur de la coagulation du sang, et persistant ensuite au milieu du caillot, et, même plus tardivement, et comme nous l'avons constaté au niveau de la jugulaire de cette malade, au milieu du tissu conjonctif néoformé qui oblitère la cavité vasculaire après la résorption du caillot.

Cliniquement, l'oblitération cancéreuse du canal thoracique s'est manifestée par un œdème lymphatique, à topographie très particulière, au moins pendant un temps de l'évolution morbide, œdème intéressant toute la portion sous-diaphragmatique du corps, le côté gauche du thorax, le membre supérieur gauche et la portion gauche du cou et de la face et respectant le membre supérieur droit, et la moitié droite du thorax. Cette topographie très spéciale, et bien en rapport avec la distribution des affluents lymphatiques du canal thoracique, fut ensuite modifiée par la survenance d'une thrombose de la sous-clavière et de la jugulaire droites, et l'œdème fut généralisé. Comme autres symptômes également liés à la lésion du canal thoracique, les adénopathies sus-claviculaires gauches et les épanchements chyliformes des séreuses.

Cancer du canal thoracique et lymphangites cancéreuses disséminées dans les organes et les tissus, par généralisation d'un cancer de l'utérus enlevé quatre ans avant et récidivé.

(N° 161.)

Ce fait nous a présenté très complètement l'ensemble symptomatique et lésionnel qui constitue le syndrome de l'oblitération du canal thoracique, tel, avec des particularités tenant aux propriétés différentes des cellules en cause, que nous l'avions décrit dans un cas antérieurement publié (88).

Cliniquement : infiltration œdémateuse débutant par les membres inférieurs, remontant progressivement jusqu'à occuper la totalité du corps, moins la tête, le membre supérieur droit et la moitié droite du thorax. Œdème dur, élastique, se laissant difficilement déprimer par le doigt. C'est bien un œdème d'origine lymphatique; sa distribution si typique en est d'ailleurs la preuve. Mais à une phase tardive le tableau se complique par la survenance d'œdème d'origine veineuse, les thromboses vasculaires étant extrêmement fréquentes dans cette forme de généralisation cancéreuse.

Anatomiquement, les conséquences de l'oblitération du canal thoracique ont consisté en une réplétion générale des réseaux lymphatiques, de tous les tissus et de tous les organes par les cellules cancéreuses en prolifération, constituant en somme une généralisation cancéreuse par voie lymphatique rétrograde. Et comme ces cellules vraisemblablement, en raison de propriétés particulièrement irritatives, suscitaient à leur pourtour une réaction fibreuse intense, il en résultait une sclérose diffuse, lardacée, de tous les tissus envahis, et notamment des régions abdominales, bassin, petit bassin, parois postérieures de l'abdomen, plèvres, médiastin, tissus sous-cutanés, etc.

Nous avons étudié sur coupes sériées, les lésions du canal thoracique, particulièrement au niveau de sa terminaison dans la veine ugulaire, où un bourgeon cancéreux, représentant cette terminaison et saillant dans la cavité de la veine avait provoqué la

coagulation du sang, une thrombose véritablement cancéreuse due à l'action des cellules cancéreuses, et distincte des thromboses infectieuses qui surviennent secondairement chez ces malades à la phase cachectique.

Cette étude nous a, en outre, permis de saisir sur le fait les voies d'infection des ganglions sus-claviculaires gauches, dont la lésion élective, dans les cancers de

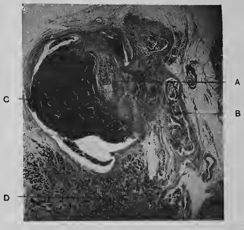


Fig. 66. — Cancer du canal thoracique.

Coupe portant au niveau de l'abouchement du canal thoracique (A) dans la veine jugulaire thrombosée (C). — A côté en B, le canal thoracique avant son abouchement dans la veine est rempli de cellules cancéreuses. — D Infiltration cancéreuse des tissus voisins.

l'abdomen, constitue une modalité symptomatique si bien mise en évidence par les travaux de M. Troisier, et nous avons vu, en effet, sur les coupes sériées de la région cervicale des troncs lymphatiques bourrés de cellules cancéreuses, se rendre, du canal thoracique également rempli des mêmes éléments néoplasiques jusqu'aux ganglions voisins complètement transformés en tissu cancéreux.

III. — RÉACTION DES TISSUS DANS LE CANCER

Éosinophilie locale dans les cancers.

(N° 144.)

La pathogénie des éosinophilies locales est encore fort obscure. J'en ai observé un cas où les éosinophiles se rencontraient en proportion vraiment extraordinaire.

Il s'agissait d'un cancer de l'utérus. L'éosinophilie est, d'ailleurs, assez commune dans les cancers, bien que je ne la crois pas liée au processus cancéreux lui-même mais plutôt à des complications et notamment aux complications infectieuses.

Dans le cas en question il s'agissait, en effet, d'un cancer infecté, et l'abondance des éosinophiles était telle, autour des cellules épithéliomateuses de la surface ulcérée du cancer que leur seule couleur suffisait à donner au tissu une coloration rosée. Ces cellules éosinophiles diffèrent, du reste, assez notablement des éosinophiles ordinaires du sang, surtout par le caractère de leur noyau.

Fait curieux et que je croirais volontiers de même ordre et causé par des influences communes, le même cancer montrait dans les mêmes points un nombre tout à fait insolite de mastzellen.

IV. — CANCER DU POUMON

Cancer du poumon.

(Nos 81 et 165.)

L'article cancer du poumon que nous avons écrit dans le traité de médecine de Brouardel et Gilbert, et refait avec plus de développement dans le nouveau traité de médecine et de thérapeutique de Gilbert et Thoinot, n'est pas seulement un exposé didactique résumant les travaux parus sur cette question, mais nous nous sommes également servi pour sa rédaction de documents personnels pour la plupart inédits. C'est de ceux-là seulement que nous donnerons un aperçu.

Cancer épithélial. — Notre statistique personnelle comporte 6 cas de cancer épithélial primitif du poumon sur environ 2500 autopsies, proportion beaucoup plus forte que celle que donne Fuchs, et à peu près semblable à celle de Reinhard et de Kurt Wolff.

Nous avons insisté, en étudiant la pathogénie du cancer du poumon, sur la fréquence des associations avec les inflammations chroniques de longue durée qui nous paraissent, comme nous l'avons montré par ailleurs, avoir une grande importance dans la genèse des cancers. Parmi ces inflammations chroniques nous avons plus particulièrement insisté sur les scléroses anciennes, anthracosiques, ou avec dilatations des bronches, dont nous avons observé plusieurs exemples en relation avec le developpement du cancer. Nous avons également montré que, contrairement à l'opinion de Rokitansky sur l'antagonisme du cancer et de la tuberculose, la coexistence des deux affections était dans nos observations presque constante; et nous avons à l'appui fait dessiner une de nos préparations où l'on voit les cellules géantes de la tuberculose voisiner avec les cellules épithéliomateuses du cancer.

Nous avons divisé les cancers du poumon au point de vue de l'anatomie macroscopique en : 1° cancer des bronches intra-pulmonaires, relativement fréquent et qui se particularise par la production de lésions pulmonaires mécaniques et infectieuses consécutives au rétrécissement des bronches, d'où une ectasie générale de l'arbre bronchique dans tout le lobe intéressé; 2° le cancer pulmonaire, forme massive dont

nous montrons l'ulcération fréquente, contrairement à l'opinion de Stokes; 3° le cancer diffus ou disséminé.

Nous décrivons trois formes histologiques principales :

1° Épithéliome cylindrique, forme typique; 2° épithéliome pavimenteux à globes épidermiques, forme métatypique; 3° épithéliome atypique, polyédrique ou polymorphe.

Nous avons particulièrement insisté sur l'histogénèse de ces cancers. Ces trois formes histologiques se rencontrent également dans les cancers bronchiques et dans les cancers pulmonaires proprement dits, et cependant aucun de ces types cellulaires

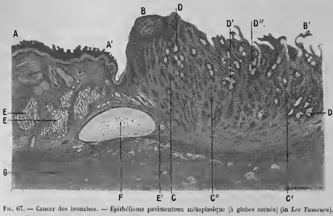


Fig. 67. — Cancer des bronches. — Épithéliome pavimenteux métaplasique (à globes cornés) (in *Les Tumeurs*). A, A'. — Muqueuse bronchique. — B, B'. Zone cancéreuse. — C, C', C''. Amas épithéliomateux. — D, D', D''. Globes épidermiques. — E, E'. Glandes bronchiques. — F. Cartilage.

des cancers ne correspond exactement à l'un des types cellulaires normaux du poumon ou des bronches. Et nous montrons que pour retrouver les analogues de ces types cellulaires anormaux des cancers, il faut étudier non les épithéliums normaux de la région, mais les épithéliums modifiés par les inflammations chroniques. Nous avons pu, de cette manière, superposer aux diverses variétés de cancers pulmonaires, des formes cellulaires identiques observées dans des inflammations chroniques et qui paraissent pouvoir en être éventuellement le point de départ. Même pour la forme en apparence la plus insolite, l'épithéliome pavimenteux à globes d'apparence cornée, nous trouvons son origine dans la transformation du revêtement épithélial cylindrique cilié des bronches en épithélium pavimenteux stratifié, telle que nous l'avons observée dans la bronchite chronique, et que nous avons fait représenter dans notre article d'après nos préparations originales.

Parmi les symptômes, nous avons plus particulièrement insisté sur ceux qui nous ont permis en clinique d'établir précocement le diagnostic si rarement porté de cancer du poumon, et tout particulièrement sur l'examen histologique des crachats, qui peut

parfois être pathognomonique, et sur la recherche des adénopathies externes et plus particulièrement cervicales.

Parmi les formes cliniques, nous avons décrit : les formes de pneumopathie chronique simulant les bronchites, la tuberculose, les bronchiectasies; les formes pleurétiques; les formes de tumeur du médiastin, et nous avons montré l'impossibilité de superposer exactement les formes cliniques aux formes anatomiques que nous avons admises.

Cancers des tissus conjonctivo-vasculaires ou sarcomes du poumon. — La rareté des sarcomes du poumon fait que, dans la plupart des Traités, leur description est sin-

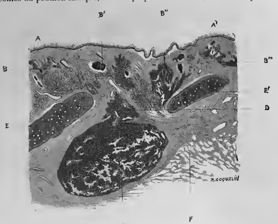


Fig. 68. — Sarcome primitif du poumon. Sarcome à petites cellules fusiformes.

Paroi bronchique envahie par des lymphangites sarcomateuses et par la propagation d'une masse néoplasique développée dans un petit ganglion du voisinage. — A, A'. Épithélium bronchique. — B, B', B'' Lymphangites sarcomateuses. — C Ganglion sarcomateux qui en D pousse un prolongement néoplasique entre les cartilages F et E'. — F. Parenchyme pulmonaire.

gulièrement écourtée. C'est encore, en grande partie, d'après des observations personnelles et inédites que nous avons rédigé ce chapitre.

Les types histologiques des sarcomes primitifs du poumon sont multiples, et constituent en réalité des affections différentes qu'on ne réunit qu'artificiellement dans une description commune. Et c'est seulement à cause de la rareté de la plupart d'entre elles qu'on se trouve obligé d'en agir ainsi.

Quatre espèces de sarcomes peuvent prendre leur développement initial aux dépens des diverses variétés de tissus conjonctivo-vasculaires qui constituent la charpente des poumons. Ce sont : 1° les sarcomes du tissu conjonctif commun, qui sont en majeure partie des néoplasies à petites cellules fusiformes et rarement des myxosarcomes; 2° les lymphocytomes typiques ou atypiques; 3° les sarcomes endothéliaux;

4° les chondromes ou chondrosarcomes. De ces formes, les deux dernières sont encore trop rares pour mériter une description isolée.

Il n'en est pas de même du sarcome à cellules fusiformes, dont nous avons en ces dernières années recueilli quatre observations, chiffre important si l'on considère que nous n'en avons pas trouvé plus de 10 autres, avec examen histologique complet, dans la littérature.

Le sarcome fusiforme forme des tumeurs massives, situées près du hile, ou à la face interne du poumon, donnant des métastases uniquement ganglionnaires qui envahissent le médiastin. Histologiquement, il est formé de très fines cellules fusiformes disposées en faisceaux, et qui nous paraissent représenter l'évolution néoplasique de l'élément cellulaire du tissu conjonctif interstitiel, de la trame pulmonaire. Cette forme morbide se rencontre surtout dans le sexe masculin, et nos quatre observations concernent des hommes.

Le lymphocytome du poumon, plus rare, représente également un type morbide bien déterminé. Le lymphocytome typique correspond à la forme habituellement décrite sous le nom de lymphadénome; le lymphocytome atypique est décrit comme sarcome à petites cellules rondes, et nous avons montré dans un autre travail, la nécessité de faire rentrer ces formes sarcomateuses dans le groupe plus précis des lymphocytomes.

Enfin, nous avons également décrit les cancers secondaires du poumon.

Quatorze figures dessinées d'après nos préparations personnelles, complètent la description de ces diverses formes de cancers.

Cancer primitif du poumon. Produits secondaires dans les ganglions, les plèvres, la colonne vertébrale, le foie, la rate et les capsules surrénales.

(N° 11.)

L'histoire clinique présente comme particularités, le gonflement œdémateux des membres supérieurs et de la face, causé par la compression de la veine cave supérieure et révélant ainsi les tumeurs intra-thoraciques, et la terminaison par la mort subite que nous avons attribuée à l'englobement du pneumogastrique dans les masses néoplasiques.

Anatomiquement il s'agissait d'un épithéliome cylindrique.

Cancer primitif du poumon.

(N° 14.)

Épithéliome pavimenteux à globes épidermiques. — Cette observation est la première publiée en France, de cancer primitif du poumon se présentant avec le type histologique de l'épithéliome pavimenteux à globes épidermiques. Il n'existe du reste à l'étranger qu'une seule observation antérieure, due à Friedländer.

Cliniquement, la maladie évolue comme une pneumopathie chronique cachectisante, et grâce à l'examen des crachats, qui nous permit d'y reconnaître la présence de cellules cancéreuses, nous avons pu porter un diagnostic précis, environ quatre mois avant la mort du malade, ce qui est tout à fait exceptionnel.

Anatomiquement, nous avons fait une étude histologique complète de cette forme nouvelle de cancer. Tout en signalant l'analogie des formations concentriques avec les globes de l'épithélioma cutané, nous avons montré les différences qui les en séparent. Enfin, nous avons fourni une explication de cette modalité anormale du cancer, en montrant les relations qui existent entre ces cellules néoplasiques et les modifications morphologiques que présentent du fait des inflammations chroniques les épithéliums du poumon. Ce cancer s'était en effet développé dans un lobe pulmonaire altéré par une sclérose d'ancienne date avec dilatations bronchiques. Nous avons suivi dans les parties purement sclérosées les transformations des cellules épithéliales, devenues cubiques ou pavimenteuses, et nous avons ainsi fourni un premier exemple du développement du cancer aux dépens des inflammations chroniques métaplasiques des tissus épithéliaux.

Nous avons signalé la présence du streptocoque dans la caverne cancéreuse, et montré le rôle que cette infection surajoutée jouait dans l'évolution du cancer. Enfin, ce cas nous a montré également un exemple de l'association du cancer et de la tuberculose dans un même poumon.

Diagnostic du cancer du poumon par l'étude histologique des crachats.

(N° 64.)

Nous avons eu deux fois l'occasion de constater la présence de produits cancéreux dans l'expectoration de malades atteints de cancer du poumon. Le premier concerne un cas de cancer pavimenteux (14) où l'examen des crachats permit un diagnostic exact quatre mois avant la mort du malade. Dans le second, l'examen des crachats permit de porter à la fois le diagnostic de cancer, par la constatation de cellules épithéliomateuses et de tuberculose, de bacilles s'y rencontrant également.

Mais il ne faut pas croire que ce procédé de diagnostic donne des résultats constants, et il nous est arrivé de ne pouvoir trouver de cellules cancéreuses dans l'expectoration d'un malade chez lequel nous avions porté le diagnostic de cancer du poumon, et que l'autopsie nous montra en effet atteint de cette affection. Dans ce cas, il est vrai, le cancer n'était pas ulcéré.

Cancer primitif des bronches.

(N° 79.)

Malgré ce qu'ont de particulier certains des symptômes du cancer primitif des bronches, il n'est pas possible d'en faire à coup sûr la différenciation clinique d'avec le cancer à début pulmonaire. Si, en effet, il semble théoriquement que le premier doive se traduire par des signes de sténose bronchique et de tumeur médiastine ou juxtamédiastine, le second par des signes de tumeur pulmonaire distante du hile et du médiastin et sans phénomènes de compression notables; il se trouve qu'en fait les observations jusqu'ici rapportées des uns et des autres ne permettent pas une semblable distinction. Cela se comprend, car dans tout cancer du poumon les adénopathies du hile sont fréquentes, qui peuvent en comprimant des bronches donner exactement

les mêmes symptômes de sténose qu'un cancer primitivement bronchique et, d'autre part, le cancer bronchique donnera éventuellement des signes de lésion pulmonaire siégeant loin du hile, soit en produisant la bronchiectasie avec dilatations suppurantes, soit en déterminant la production de noyaux métastatiques secondaires.

V. — CANCERS DE LA PLÈVRE

Cancer de la plèvre.

(N° 81.)

Le *cancer primitif de la plèvre* est fort rare. Nous avons réuni dans notre article du traité de médecine et de thérapeutique les principaux documents publiés à son sujet.

Cancers secondaires de la plèvre. Pleurésie hémorragique cancéreuse par généralisation de kystes de l'ovaire.

(N° 8.)

L'examen cytologique du liquide de la pleurésie nous a permis dans ce cas de déterminer la nature cancéreuse de la pleurésie; ce mode d'investigation n'était pas à l'époque dans la pratique courante de l'investigation clinique.

La pleurésie s'était développée chez une femme qui présentait en même temps une volumineuse tumeur du petit bassin. Le liquide de ponction franchement hémorragique renfermait un dépôt abondant de cellules volumineuses qui nous ont paru de nature épithéliale et qui se différenciaient facilement et des leucocytes et des rares cellules endothéliales desquamées qui se rencontrent ordinairement dans les épanchements pleuraux. Elles nous ont en outre présenté des indices de division nucléaire, montrant bien leur vitalité. Et nous en avons conclu que cette pleurésie était la manifestation à distance de la généralisation de la tumeur de l'ovaire dont la nature maligne nous était ainsi prouvée.

Ce diagnostic fut confirmé par l'autopsie.

Linitis pleurale cancéreuse.

(N° 161.)

Chez une malade atteinte de cancer généralisé par récidive d'un cancer de l'utérus enlevé quatre ans avant, nous avons observé en outre du syndrome d'oblitération du canal thoracique, une pleurésie hémorragique récidivante tenant à des lésions pleurales qui nous ont paru mériter d'être individualisées sous le nom de linitis cancéreuse de la plèvre, par analogie avec la forme similaire de sclérose cancéreuse de l'estomac.

Les signes cliniques étaient ceux d'un épanchement remplissant complètement la plèvre gauche. Une première ponction donne issue à 1500 grammes d'un liquide franchement hémorragique; l'examen histologique n'y décèle que des globules sanguins

et l'on n'y trouve aucun élément cellulaire pouvant être considéré comme néoplasique. La plèvre se remplit à nouveau et si rapidement que dans l'espace d'un mois quatre autres ponctions sont nécessaires. Il n'est du reste pas possible de vider la plèvre; après chaque ponction les signes d'épanchement, matité, absence de respiration, etc., persistent avec la même intensité de haut en bas.

L'examen anatomique nous rendit compte de ces particularités en nous montrant un poumon rétracté et inextensible maintenu par une coque pleurale épaisse et lardacée.

Au niveau de la plèvre, la lésion se présente, en effet, avec l'aspect très parti-

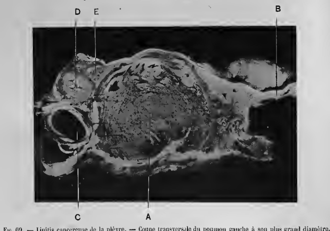


Fig. 69. — Linitis cancéreuse de la plèvre. — Coupe transversale du poumon gauche à son plus grand diamètre, représentée grandeur naturelle.

A. Poumon rétracté, enserré dans une coque pleurale. — B. Plèvre pariétale formant une lame fibreuse épaisse qui se détache en arrière du feuillet viscéral pour tapisser la paroi costale. — C. Aorte. — D Œsophage. — E. Ganglion cancéreux.

culier d'une fibrose intense, sans aucune des apparences grossières du cancer, ni ces réseaux de lymphangite cancéreuse à dessin polygonal à la surface de la séreuse, ni ces petites masses blanchâtres et dures que l'on compare à des gouttes de cire, ni, *a fortiori*, des tumeurs de tissu néoplasique, ne sont ici apparentes en aucun point. Le poumon, rétracté paraît seulement sclérosé; la coque pleurale qui l'enserre comme la membrane épaisse et rigide qui tapisse la paroi externe, ont simplement les apparences d'une sclérose hypertrophique et non d'un cancer. Il faut l'examen histologique pour affirmer celui-ci, et, de fait, les cellules épithéliales qui seules constituent le cancer, représentent une bien minime portion de l'altération des tissus surtout constituée par une fibrose exubérante. Elles sont disposées en traînées entre les faisceaux fibreux et ne présentent en aucun point de tendance à bourgeonner libres à la

surface. Ce qui nous explique l'absence, constatée lors de l'examen du liquide de ponction, de tout élément cellulaire néoplasique, malgré l'apparence très hémorragique de ce liquide et bien qu'il s'agisse en réalité de pleurésie cancéreuse.

Et c'est pourquoi il nous paraît utile de spécialiser cette modalité du cancer pleural sous le nom de linitis cancéreuse de la plèvre, les apparences aussi bien macroscopiques qu'histologiques étant tout à fait conformes au type de la linitis gastrique cancéreuse.

Épanchements chyliformes des séreuses dans un cancer de l'estomac compliqué de cancer du canal thoracique.

(N° 88.)

Ces épanchements laiteux sont attribuables, pour leurs particularités tout au moins, à la stase lymphatique cancéreuse résultant de l'oblitération du canal thoracique. Ce ne sont pas les substances du chyle qui sont en cause, mais bien des éléments cancéreux dégénérés, semblables à ceux qui se rencontrent dans les voies lymphatiques dilatées. La quantité de liquide épanché dans le péritoine et les plèvres est toutefois trop considérable, et sa richesse en éléments figurés trop minime pour pouvoir leur attribuer en totalité une origine lymphatique. Mais, ainsi que nous l'a montré l'histoire clinique, ces épanchements se sont développés au cours d'une anasarque généralisée; ce sont des épanchements hydropiques dans lesquels les cellules cancéreuses stagnant dans les voies lymphatiques dilatées ont passé par diapédèse et où elles ont subi les transformations dégénératives, qui ont donné au liquide cette coloration laiteuse chyliforme. Ces épanchements chyliformes résultent donc non de l'oblitération du canal thoracique, mais de la pénétration des cellules cancéreuses à évolution dégénérative dans des épanchements hydropiques; cela nous explique que les épanchements chyliformes aient été si rarement signalés dans les observations d'oblitération du canal thoracique.

VI. — LES POLYADÉNOMES GASTRIQUES LEURS RAPPORTS AVEC L'ULCÈRE ET LE CANCER DE L'ESTOMAC

Hypertrophie circonscrite de la muqueuse gastrique. Polyadénome en nappe.

(N° 20.)

Cette lésion jusque-là non décrite, et que nous avons étudiée et figurée dans un mémoire à la Société anatomique, consiste en une hypertrophie de la muqueuse due à l'augmentation de volume de ses glandes, avec hypergenèse et métatypie de leurs revêtements épithéliaux. La lésion occupait une portion circonscrite de la surface de l'estomac.

Nous l'avons dénommée polyadénome en nappe et l'avons rapprochée des autres formes adénomateuses généralement polypeuses connues dans cet organe.

Des polyadénomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac.

(Nos 15 et 25.)

Dans une communication à la Société anatomique et plus tard dans un mémoire des Archives de physiologie normale et pathologique, nous avons étudié les diverses formes adénomateuses qui se développent dans la muqueuse de l'estomac et précisé avec exemples à l'appui les rapports qu'elles présentent avec le cancer de cet organe.

Nous avons distingué deux formes principales de ces hypertrophies glandulaires : l'une anciennement connue et décrite, les polypes muqueux (polyadénomes polypeux); l'autre, à peine mentionnée par les auteurs et dont nous avons été le premier à

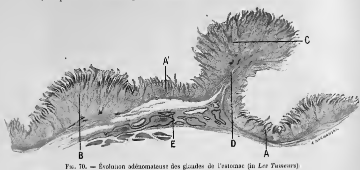


Fig. 70. — Évolution adénomateuse des glandes de l'estomac (in *Les Tumeurs*)
A, A'. Muqueuse atteinte de gastrite chronique. — B. Adénome plat. — C, D. Adénome polypeux.

donner une description complète, occupe de larges étendues de la muqueuse, formant de grandes plaques saillantes au-dessus des parties voisines, ou encore s'étend à la presque totalité de l'estomac (polyadénomes en nappe).

A ces formes correspondent des lésions histologiques propres. Mais dans toutes, la lésion fondamentale est l'hypertrophie glandulaire, avec hypergenèse du revêtement épithélial et accroissement corrélatif de la membrane propre et du tissu conjonctif interglandulaire. Toujours et malgré les variétés de texture, les modifications diverses des épithéliums, les dilatations kystiques, on trouve la forme glandulaire conservée, et la prolifération glandulaire reste strictement limitée à la muqueuse.

Ces adénomes se rencontrent dans des estomacs atteints de gastrite chronique, et présentant dans les modifications de leurs revêtements glandulaires des altérations analogues, moins l'hypertrophie, à celles des glandes adénomateuses; de telle sorte que ces dernières paraissent seulement l'exagération des lésions glandulaires des gastrites. En somme ces lésions sont sous la dépendance étiologique d'un processus d'inflammation chronique, et telles, elles paraissent circonscrites, bénignes, non infectantes.

Elles sont cependant capables de se transformer en cancer.

Une première observation nous montre l'association des polyadénomes polypeux et d'un épithéliome infectant de la petite courbure de l'estomac.

Les polypes sont disséminés dans les divers points de la muqueuse, ils présentent la même structure histologique que les polypes muqueux précédemment décrits. L'ulcération cancéreuse est à sa périphérie entourée d'un bourrelet adénomateux, et l'étude histologique y montre une succession de lésions partant de l'hyperplasie adénomateuse identique à celle des polypes, passant par les apparences de l'épithéliome

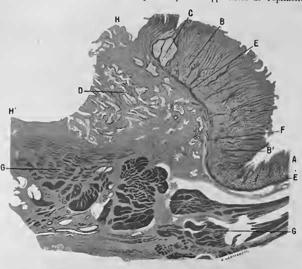


Fig. 71. — Transformation des adénomes en cancer, dans la zone d'envahissement d'un cancer de l'estomac (in *Les Tumeurs.*)

A. Muqueuse gastrique. — B, B'. Hyperplasie adénomateuse. — C. Épithéliome typique. — D. Épithéliome atypique.

cylindrique typique qui paraît se développer dans les culs-de-sac glandulaires hypertrophiés par des modifications morphologiques de leur épithélium de revêtement, et aboutissant au centre de l'ulcération à la forme de l'épithéliome atypique en infiltration diffuse dans les tissus sous-muqueux après destruction de la muqueuse.

De ces apparences nous avons conclu à une évolution maligne de la lésion adénomateuse, à l'évolution cancéreuse de l'adénome.

Une autre observation nous a montré une semblable transformation effectuée dans un estomac où les lésions adénomateuses se présentaient avec les apparences du polyadénome en nappe.

Enfin nous avons trouvé un processus semblable dans l'évolution de plusieurs

cancers de l'estomac, même ne présentant pas d'apparence adénomateuse macroscopique et où dans les zones d'envahissement du cancer on trouve des hypertrophies glandulaires subissant des modifications identiques pour passer de l'hypertrophie simple à la forme épithéliomateuse infectante.

Notre mémoire est accompagné de figures représentant les diverses variétés de polyadénomes, et les étapes de leur transformation cancéreuse.

Cette évolution cancéreuse des polyadénomes gastriques n'avait pas encore été décrite.

Des rapports des adénomes avec l'ulcère simple et le cancer de l'estomac et du duodénum et de l'origine irritative du cancer.

(N° 77 et 137.)

Ayant dans des travaux antérieurs étudié les hyperplasies adénomateuses des glandes de l'estomac et établi les rapports qui unissent ces néoplasies bénignes aux tumeurs épithéliales malignes, au cancer de l'estomac, nous avions pensé trouver dans ces faits une démonstration de l'origine irritative du cancer permettant de le considérer comme l'aboutissant des phénomènes de réaction épithéliale aux irritations chroniques de toutes sortes, causes des gastrites.

Il nous a paru plus démonstratif de chercher à établir la même relation, à propos d'une cause irritative locale, circonscrite, évidente, telle que l'ulcère, dont nous connaissons par ailleurs les relations avec le cancer.

Et nous avons recherché si en effet des adénomes, c'est-à-dire des hyperplasies glandulaires sous forme de tumeurs, se produisaient avec fréquence au niveau des bords des ulcères, et si ces adénomasies étaient susceptibles de transformation cancéreuse. De ce dernier point, une observation particulièrement probante nous a fourni la démonstration.

Nous avons recueilli et étudié à ce point de vue 15 observations d'ulcère à divers états de développement, mais tous encore en activité; 11 de ces ulcères intéressaient l'estomac et 4 le duodénum.

Sur les 11 ulcères de l'estomac 4 ne présentaient aucune sorte de végétations ou d'épaississements de la muqueuse des bords de l'ulcère, aucune trace d'adénomes; 6 présentaient des hyperplasies adénomateuses manifestes; et un présentait à la fois des hyperplasies adénomateuses simples et des bourgeons épithéliomateux dérivant manifestement de la transformation d'adénomes.

Sur les 4 ulcères du duodénum, 3 étaient accompagnés d'adénomes, 1 en était complètement dépourvu; nous n'avons pas pour cette région observé la transformation cancéreuse.

Le rapport entre la cause irritative chronique que représente l'ulcère, et la formation adénomateuse est donc évident, et cela d'autant plus que tous les faits dans lesquels la présence d'adénomes a manqué concernent précisément des ulcères arrêtés à une phase plus ou moins précoce de leur développement par quelque complication foudroyante, hémorragie ou rupture.

La transformation cancéreuse de ces adénomes nous a paru également probante dans l'observation que nous en avons rapportée et minutieusement décrite.

Nous avons donc ainsi par juxtaposition de ces observations reconstitué la série complète des actions morbides et des altérations successives qui nous paraissent présider au développement du cancer, tel que nous le comprenons : à l'origine, une cause irritative locale, bien précise, l'ulcère gastrique chronique, dont la lésion est assez étroitement circonscrite pour que son effet ne puisse être ni méconnu, ni attribuable à d'autres influences ; sous cette influence évolution hyperplasique des épithéliums glandulaires, réaction assez fréquente pour qu'on doive y voir non une rencontre fortuite,

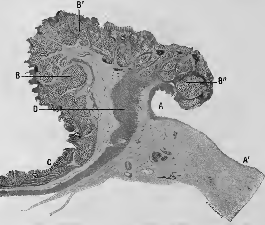


Fig. 72. — Hyperplasie adénomateuse des glandes de Brunner au niveau des bords d'un ulcère simple du duodénum (in *Les Tumeurs*).
A, A'. Surface de l'ulcère. — B, B'. Glandes adénomateuses. — C. Muqueuse duodénale normale. — D. Tunique musculaire

mais bien une conséquence directe ; et enfin, transformation de ces hyperplasies, encore parfaitement reconnaissables, en lésion cancéreuse indiscutable : la démonstration nous paraît complète et fournie uniquement par les faits, sans besoin d'interprétations et d'hypothèses,

Nous avons cependant à ce propos développé notre conception de la *sélection cellulaire pathologique*, et montré comment ces actions irritatives, dont les faits nous prouvaient l'influence efficace dans le développement du cancer, agissaient en provoquant dans les tissus des proliférations cellulaires aboutissant avec le temps à la formation de races cellulaires nouvelles, autonomes et indépendantes, capables, et c'est là ce qui caractérise essentiellement les cellules cancéreuses, de se comporter en véritables parasites dans l'organisme où elles sont nées.

Deux figures accompagnent ce mémoire, représentant : l'une un adénome développé au bord d'un ulcère du duodénum ; l'autre, les végétations cancéreuses entourant un ulcère de l'estomac.

Du polyadénome gastrique à centre fibreux et de son évolution cancéreuse.

(N° 150.)

Nous avons dans ce mémoire décrit une nouvelle forme de polyadénomes gastriques, particulièrement intéressante au point de vue de ses rapports avec le cancer, en

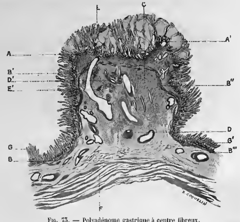


Fig. 73. — Polyadénome gastrique à centre fibreux.

A, A'. Couche glandulaire adénomateuse. — B, B', B'''. Musculaire muqueuse. — C. Masse fibreuse sous-muqueuse. — D, C'. Artérioles atteintes d'endartérite oblitérante — E, E'. Nodules inflammatoires périvasculaires. — F. Couche musculaire. — G, G'. Muqueuse gastrique au voisinage de la tumeur.

raison de particularités de structure qui restent reconnaissables, même après que la transformation maligne est effectuée.

Il s'agit dans ces cas d'un polyadénome polypeux, qui, pour ses caractères de forme, de volume, de distribution à la surface de l'estomac, ne diffère pas des polypes déjà connus. Ce qui spécialise cette petite lésion, même à l'œil nu, et mieux encore au microscope, c'est que l'on voit, à la coupe, le centre du polype occupé par une masse fibreuse, plus ou moins dense, mais toujours nettement visible, d'où le nom de polyadénome à centre fibreux sous lequel nous l'avons désignée.

Cette apparence très spéciale semble bien indiquer qu'il s'agit là d'un ancien foyer inflammatoire nodulaire, sous-muqueux, actuellement cicatrisé et qui a été la cause irritative provocatrice de l'hyperplasie glandulaire adénomateuse. Nous n'avons pu d'ailleurs préciser la nature de cette inflammation circonscrite sous-muqueuse, en raison de l'ancienneté de la lésion ; une lésion gommeuse, guérie, pourrait avoir cette apparence, et l'hypothèse en serait assez satisfaisante, mais l'histoire de nos malades ne nous a fourni aucune preuve à l'appui.

Sur les trois cas que nous avons observés, dans l'un, les polyadénomes se présentaient seuls, en lésion bénigne, non accompagnés de cancer. Dans les deux autres, il y avait à la fois dans l'estomac des polypes et un petit cancer.

Ce cancer était une lésion encore jeune, de dimensions assez minimes pour qu'il fût possible de le couper en totalité et de l'étudier ainsi au microscope, dans son ensemble aussi bien que dans ses détails.

Ce cancer reproduit, avec une notable hypertrophie, exactement la disposition du polyadénome voisin. C'est-à-dire que ses couches périphériques, superficielles, sont

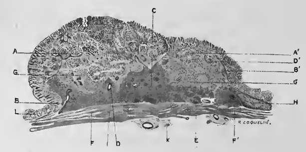


Fig. 74. — Petit cancer développé dans un estomac à côté de polyadénomes à centre fibreux et rappelant, dans sa texture les détails principaux de cette lésion.

A, A'. Couche épithéliomateuse. — B B'. Musculaire muqueuse disparaissant dans le cancer. — C. Masse fibreuse centrale. — Artérioles atteintes d'endartérite oblitérante. — E, E'. Nodule inflammatoire périvasculaire. — F, F'. Musculaire de l'estomac. — G, G'. Zone envahie par les tubes épithéliomateux. — H. Noyau cancéreux sous-muqueux. — I. Lymphangite cancéreuse intramusculaire. — K. Lymphangite cancéreuse sous-péritonéale. — L. Muqueuse gastrique au voisinage de la tumeur.

également composées de tubes épithéliaux, non plus de glandes hypertrophiées adénomateuses, mais de tubes d'épithéliome cylindrique. Et le centre est également formé par une masse fibreuse, qui, par places, commence à être envahie par les tubes épithéliomateux, mais conserve encore bien toutes les apparences du tissu fibreux du polyadénome. Ces particularités des lésions nous permettent de réfuter l'objection qui nous fut plusieurs fois adressée, que la coexistence des adénomes et du cancer dans un même estomac était un phénomène secondaire à l'évolution du cancer déjà formé, et le résultat de son action irritative sur la muqueuse avoisinante.

Si, en effet, nous avons ici, en même temps, dans un même estomac, des polyadénomes et un cancer, on ne saurait incriminer ce dernier d'être la cause provocatrice du développement des adénomes, puisqu'il présente à son centre le noyau fibreux qui prouve manifestement qu'il n'est lui-même qu'un adénome transformé et par conséquent une lésion postérieure à l'évolution adénomateuse.

Donc le polyadénome à centre fibreux nous a fourni un exemple de plus et particulièrement démonstratif à l'appui de la théorie de l'origine irritative du cancer, puisqu'il nous montre l'évolution adénomateuse des glandes de l'estomac à la fois comme conséquence d'un processus inflammatoire chronique et comme origine d'un cancer typique.

VII. — CANCERS DE DIVERS ORGANES

Épithélioma lobulé du cuir chevelu survenu sur une loupe.

(N° 61.)

Une femme de 49 ans avait depuis 25 ans une loupe du cuir chevelu. Celle-ci s'était depuis 2 ans ulcérée et présentait un accroissement de volume indiquant une évolution néoplasique. La tumeur enlevée était en effet en transformation cancéreuse presque complète, sous forme d'épithéliome pavimenteux lobulé. Ce fait représente un exemple de la formation du cancer aux dépens de ces hétérotopies épithéliales que sont les loupes ou dermoïdes simples sous-cutanés.

Tumeur polypiforme de l'intestin grêle.

(N° 3.)

Petite tumeur de la portion terminale de l'intestin grêle restée absolument latente pendant la vie, le malade étant mort d'urémie, et présentant les caractères histologiques d'un épithéliome complètement atypique.

Les cancers épithéliaux de l'intestin grêle, fort rares, se présentent souvent sous ces apparences.

Cancer primitif de l'appendice.

(N° 95.)

La muqueuse de l'appendice était complètement transformée et l'envahissement épithélial pénétrait les autres couches. Le type cellulaire était métatypique par rapport à la région, et formé de cellules polyédriques, en travées anastomosées ou en infiltration diffuse. Cette forme d'épithéliome métatypique polyédrique est assez fréquente dans le cancer du gros intestin et particulièrement de la région cæcale ; elle paraît correspondre au développement du cancer dans des glandes dont les éléments épithéliaux ont antérieurement subi une transformation métaplasique sous l'influence de processus inflammatoires chroniques.

Cancer primitif du foie développé au pourtour de la vésicule biliaire et avec envahissement de celle-ci.

(N° 12.)

Épithéliome atypique du foie. L'intérêt de cette observation vient de ce que l'examen histologique a montré que, contrairement à la règle habituelle et aux apparences macroscopiques, le cancer s'est développé primitivement dans le foie, et que la vésicule n'a été envahie que secondairement.

Tumeur solide de l'ovaire gauche. Fibro-sarcome compliqué de torsion du pédicule.

(N° 63.)

Volumineuse tumeur solide de l'ovaire (2kg500), enlevée par le professeur Pozzi. L'examen histologique montre qu'elle est en majeure partie constituée par des éléments fusiformes de sarcome du tissu conjonctif commun, avec une assez forte proportion de tissu fibreux adulte pour mériter le nom de fibro-sarcome. On y rencontre également d'assez nombreuses fibres musculaires lisses.

Tumeur à myéloplaxes de l'omoplate.

(N° 60.)

Tumeur volumineuse de l'omoplate développée rapidement chez une femme de 25 ans, nourrice. En raison de la fièvre, de la sensation de fluctuation au centre de la tumeur, et surtout de la marche rapide, on avait pensé à un abcès froid avec poussée inflammatoire aiguë. Extirpation par M. Picqué. L'examen histologique de la tumeur a montré une prolifération néoplasique portant exclusivement sur les éléments de la moelle osseuse qui conservent dans cette évolution leurs caractères morphologiques encore facilement reconnaissables, la texture seule variant et se rapprochant des lésions qui s'observent dans les hyperplasies inflammatoires chroniques de ce tissu. C'est une néoplasie médullaire métatypique. On ne peut du reste affirmer la nature maligne de la tumeur, puisque, en aucun point, la prolifération néoplasique du tissu médullaire n'a dépassé les limites de son territoire normal.

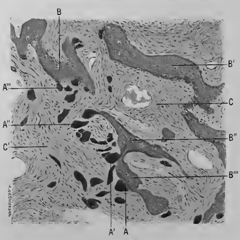


Fig. 75. — Tumeur à myéloplaxes de l'omoplate.

Zone périphérique où s'effectue la résorption de l'os ancien sous l'action des myéloplaxes qui se montrent, là, agents phagocytaires, strictement limités au pourtour des lamelles osseuses et logées dans des encoches de leur tissu.
A, A', A'' Myéloplaxes. — B. B', B''. Lamelles osseuses en voie de résorption. — C. C'. Tissu fibreux riche en éléments fusiformes.

Un point sur lequel nous avons particulièrement insisté, est que dans ce cas les myéloplaxes rencontrés en abondance n'appartenaient pas aux éléments proprement néoplasiques; mais se montrant seulement au pourtour des lamelles osseuses en voie de résorption, ils nous ont paru représenter des éléments à rôle surtout phagocytaire et d'importance accessoire dans l'évolution morbide.

Sarcomatose cutanée.

(N° 16.)

Examen histologique d'un cas de sarcomatose cutanée. Tumeur développée dans le tissu conjonctif sous-cutané et formée de cellules rondes en amas compact, dissociant les éléments conjonctifs de la région, et s'infiltrant tout autour dans les espaces avoisinants. Le diagnostic porté était celui de sarcome globo-cellulaire. Il correspond dans notre terminologie actuelle à celui de lymphocytome atypique.

Cancer du testicule.

(N° 27.)

Ablation. Cancer secondaire des poumons, des ganglions mésentériques, iliaques et inguinaux des veines iliaques, du pancréas, du duodénum, des reins et du foie.

Histoire de la généralisation d'un cancer du testicule consécutivement à l'enlèvement de la tumeur primitive et intéressante surtout en raison de la dissémination des lésions cancéreuses et du mode de la généralisation.

Cancer du corps de l'utérus.

(N° 26.)

Cancer secondaire des ganglions mésentériques, du péritoine, des ovaires, de l'intestin, de la vésicule biliaire et du foie.

La localisation secondaire hépatique était dans ce cas la particularité la plus intéressante de l'histoire de ce cancer.

Cancer du pancréas.

(N° 25.)

Cancer secondaire des ganglions rétro-pancréatiques, du duodénum, du canal cholédoque et du foie.

Cancer du pancréas remarquable par sa longue durée d'évolution, la tumeur pancréatique ayant été perçue cliniquement un an avant la fin de la maladie.

Cancer primitif du cœur.

(N° 194.)

Concerne un cas de tumeur maligne primitive de l'oreillette gauche. Cliniquement l'affection s'était caractérisée par une dyspnée intense et progressive, des œdèmes, un

épanchement sanguinolent de la plèvre et des crachats hémoptoïques. La répartition de l'œdème strictement limité aux régions sous-diaphragmatiques du corps semblait indiquer une compression des oreillettes, ou tout au moins de la veine cave inférieure.

A l'autopsie on trouvait une tumeur de l'oreillette gauche assez volumineuse de 6 centimètres de diamètre et qui par sa situation déterminait à la fois une entrave circulatoire générale et la compression de l'oreillette droite. Des infarctus dans les deux poumons étaient cause de l'expectoration sanglante et de l'épanchement hémorragique de la plèvre. L'examen histologique de la tumeur montrait du sarcome à cellules fusiformes et du myxome typique ou atypique selon les points considérés. Cette structure indiquait une formation maligne et cette opinion se trouvait en outre confirmée par le mode d'envahissement du néoplasme et par la présence de végétations secondaires développées sur la paroi de l'oreillette opposée à la tumeur et relevant vraisemblablement du mécanisme de la greffe par contact. Il s'agissait donc en somme d'un cancer primitif du cœur, forme de tumeur particulièrement rare en cet organe.

Branchiome mélanique de la région cervicale.

(N° 193.)

Épithéliome mélanique développé dans la profondeur de la région du cou, sans aucune connexion avec les téguments, et paraissant résulter de l'évolution néoplasique de cellules pigmentées hétérotopiques d'origine branchiale.

VIII. — TUMEURS DIVERSES

Étude sur un cas d'adénomes sébacés de la face et du cuir chevelu.

(N° 7.)

Dans ce travail fait en collaboration avec M. Balzer, nous avons décrit une forme morbide nouvelle, caractérisée par le développement d'un grand nombre de petites tumeurs sur la face et le cuir chevelu d'une jeune femme de 21 ans. Ces tumeurs s'étaient formées lentement, apparaissant successivement depuis une dizaine d'années, et sans cause apparente. A leur complet développement elles ne dépassent pas le volume d'un pois, d'une lentille; elles sont de même couleur que la peau avoisinante, molles et absolument indolentes. Elles ne présentent aucune tendance à la régression spontanée. Un grand nombre d'entre elles renferment de petits points blancs semblables à du *milium sébacé*.

L'examen histologique de ces petites tumeurs nous a montré qu'elles étaient constituées par une prolifération épithéliale sous forme de lobes, lobules ou tractus réticulés et anastomosés, laquelle avait son point de départ dans une transformation des glandes sébacées. Les connexions des lobules néoplasiques avec des portions de glandes encore non transformées prouvaient cette origine que confirmait d'autre part la tendance évolutive de ces épithéliums proliférés, à subir une transformation sébacée, d'où les nombreux petits kystes qui se rencontraient sur les coupes, et étaient

même apparents à l'examen clinique. En raison de la circonscription des lésions, de l'enkystement des lobules néoplasiques par une couche fibreuse nettement limitée, enfin de la bénignité apparente de l'évolution clinique, nous avons rangé ces tumeurs parmi les adénomes et nous les avons décrites sous le nom d'adénomes sébacés, se différenciant des autres formes d'adénomes sébacés par leur multiplicité et les caractères métatypiques de leurs cellules épithéliales.

Aussi dans notre classification des tumeurs les avons-nous classées dans les adénomes sébacés métatypiques.

Une planche lithographique accompagnant notre mémoire montre la figure histologique des lésions.

Kyste sus-hyoïdien d'origine congénitale développé aux dépens du tractus thyréo-glosse.

(N° 169.)

Examen histologique. Paroi fibreuse tapissée d'un épithélium polyédrique, avec vestiges d'éléments thyroïdiens.

Tumeur de la région parotidienne.

(N° 170.)

Examen histologique. Néoplasie de cellules atypiques d'origine hétérotopique.

Kyste dermoïde du médiastin.

(N° 176.)

Examen histologique. Poche fibreuse avec saillies sessiles ou pédiculées renfermant des éléments d'origine cutanée, épithéliums pavimenteux stratifiés, appareils pilo-sébacés, glandes sudoripares, et aussi du cartilage et un revêtement cylindrique cilié à plusieurs couches. En somme, les divers éléments rencontrés dans ce kyste ressortissent à la fois à l'appareil cutané et aux muqueuses respiratoires, et l'on doit en conclure qu'il s'agit d'un reliquat d'origine branchiale.

IX. — TRAITEMENT DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX PAR LES RAYONS X

Métastases et récidives cutanées d'un épithéliome typique du sein traitées par la radiothérapie.

(N° 145.)

Cette observation nous a présenté un succès remarquable du traitement radiothérapique des cancers épithéliaux, et d'autant plus démonstratif que la localisation du

cancer était plus superficielle et plus facile à suivre dans son évolution régressive. C'étaient des métastases situées au niveau de la convexité du crâne; quatre grosses tumeurs à peu près hémisphériques d'un diamètre de 4 à 5 centimètres et un grand nombre de plus petites. Elles étaient consécutives à la généralisation d'un cancer du sein enlevé 14 ans avant. et leur début remontait à 5 ans avant le moment de notre observation.

Sous l'action des irradiations, nous avons vu ces tumeurs craniennes diminuer progressivement, sans aucune modification apparente du tégument qui les recouvre, semblant fondre en quelque sorte sous la peau qui à aucun moment n'a présenté trace de rougeur ou d'érythème, ni d'un trouble irritatif quelconque. Elles n'ont pas paru davantage se ramollir avant de disparaître, mais elles ont diminué peu à peu tout en gardant leur consistance tant qu'il subsistait quelque chose du nodule néoplasique.

Et au moment où nous avons présenté la malade à la Société médicale des hôpitaux, à la place des grosses tumeurs hémisphériques, on trouvait une peau blanche, amincie, légèrement déprimée, sans aucune apparence cicatricielle. Nous avons donc eu ici un exemple typique du mode de résorption des tumeurs sous l'influence des rayons X, à l'état de pureté, et sans intervention d'aucun processus inflammatoire apparent.

Dans un travail ultérieur nous avons étudié le processus histologique de cette régression du cancer.

Contribution à l'étude de la radiothérapie des cancers épithéliaux.
(N° 154.)

De l'étude histologique d'un cas de cancer traité par les rayons X, et dans lequel nous avons observé cliniquement la régression complète de volumineux noyaux cancéreux sous cutanés de la région cranienne, nous avons tiré les conclusions suivantes :

Les rayons X exactement dosés n'agissent pas sur les cancers superficiels à la manière des caustiques, ni par le processus de l'inflammation. Lorsque la tumeur n'est pas ulcérée et qu'on se trouve ainsi à l'abri des infections secondaires, on n'observe ni réaction inflammatoire des masses récemment traitées, ni lésion cicatricielle dans les masses les plus anciennement résorbées.

Les rayons X agissant sur des tissus complexes paraissent avoir une action destructrice élective sur les cellules dont l'activité reproductrice est la plus intense.

Cette action élective ne se traduit pas par des images cytologiques spécifiques. Après une période de latence, il se produit des phénomènes de nécrose cellulaire dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'H absorbées et à la situation des éléments considérés par rapport à la surface irradiée.

Les produits nécrosés sont résorbés soit par phagocytose, soit par dissolution dans les liquides intercellulaires. Mais le processus de résorption est de brève durée.

Les cellules atteintes, mais non détruites par les rayons présentent, pendant longtemps, à des degrés divers, des formes d'involution, dont nous avons décrit et figuré les principales variétés, et qui nous paraissent correspondre à une phase de sommeil,

de latence des propriétés actives de cellules néoplasiques, susceptibles de recouvrer par la suite toute leur activité proliférative et destructive.

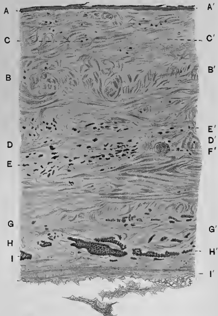


Fig. 76. — Coupe de la peau du crâne au niveau d'un noyau cancéreux traité par les rayons X pendant 9 mois et demi, et paraissant cliniquement complètement guéri.

La coupe représente la totalité du tégument jusqu'à l'épicrâne.

Le revêtement épidermique se présente comme aplani, avec disparition complète des papilles et des saillies interpapillaires, des bulbes pileux, des glandes sébacées et sudoripares.

Le tissu conjonctif du derme et de l'hypoderme, un peu plus dense que normalement, présente néanmoins une disposition régulière de ses faisceaux.

Dans la région superficielle, on aperçoit des cellules disséminées sous forme de points plus foncés, prenant électivement les colorants nucléaires, et qui sont les derniers vestiges du tissu cancéreux

Ces éléments paraissent plus nombreux dans la couche moyenne, où ils forment de petits amas en traînées ou courtes travées.

Enfin, dans la couche profonde, tout contre l'épicrâne, des boyaux volumineux de cellules épithéliales rappellent l'apparence du cancer non traité.

A, A′. Couche épidermique — B, B′. Couche superficielle du derme — C, C′. Cellules cancéreuses isolées atrophiques. — D, D′ Couche moyenne du derme — E, E′. Groupes de cellules cancéreuses encore atrophiques — F. Coupe d'un nerf cutané — G, G′. Hypoderme. — H, H′. Ilots de cellules cancéreuses vivaces. — I, I′. Péricrâne.

On ne peut donc en se fondant sur l'examen histologique seul affirmer ni infirmer l'action thérapeutique des rayons X. On ne peut même pas dire le plus souvent, par l'étude d'une préparation, si le néoplasme que l'on examine a été irradié; nous avons

trouvé à maintes reprises dans des cancers qui n'avaient jamais été traités, toutes les formes de repos cellulaire que nous avons décrites dans des noyaux longtemps irradiés.

Pour pouvoir conclure, il faut, comme dans notre cas, avoir des points précis de

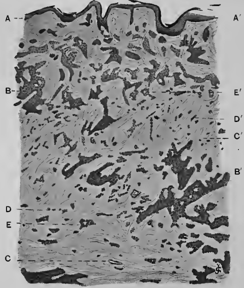


Fig. 77. Coupe d'un noyau cancéreux cutané de la région pubienne, non traité.

Cette coupe ne représente que la partie la plus superficielle de la tumeur, tandis que la précédente correspond à la totalité de l'épaisseur du tégument, après disparition macroscopique d'une tumeur encore plus volumineuse.

Les apparences de la couche épidermique sont normales; la disposition papillaire est conservée, et si l'on ne voit pas sur le point dessiné de glandes et de follicules pileux, il en existait des vestiges sur d'autres points des préparations.

Au-dessous de l'épiderme, derme et hypoderme sont remplis de masses épithéliomateuses en îlots, en boyaux pleins, diversement ramifiés, et de tout volume. Il n'existe aucun rapport entre l'exubérance des masses cancéreuses et leur situation plus ou moins superficielle dans le stroma.

A, A'. Couche épidermique. — B, B' Boyaux cancéreux vivaces. — D, D'. Stroma et vaisseaux. — E, E'. Disposition des cellules cancéreuses en forme d'acini, avec lumière centrale.

comparaison, et étudier des coupes provenant de biopsie d'une même tumeur, ou de tumeur symétrique; d'abord avant le traitement, alors que le volume est considérable puis après, alors qu'elle semble avoir complètement disparu.

La guérison réelle d'un néoplasme superficiel par les rayons X, c'est-à-dire la mort et la résorption complète de toutes les cellules cancéreuses ne se produit que longtemps après la guérison apparente, c'est-à-dire la disparition de la tumeur.

TROISIÈME PARTIE

MALADIES DU SANG ET DES ORGANES HÉMO- ET LYMPHOPOIÉTIQUES

I. — LEUCÉMIES

La leucémie myéloïde. (1 vol. in-12 de 203 pages.)
(N° 139.)

Contribution à l'étude de la leucémie myéloïde.
(N° 138.)

Leucémie myéloïde et myélomatoses.
(N° 140.)

A côté de l'étude des tumeurs se place l'étude des leucémies qui peuvent être considérées et ont en effet été considérées par certains auteurs comme de véritables tumeurs de l'appareil hématopoiétique qui, étant donnés les tissus où elles se développent, retentissent fatalement sur la composition du sang.

Les leucémies présentent en effet cette multiplication cellulaire indéfinie et infectante qui est, nous l'avons vu, un des caractères propres aux cancers; de plus, leur structure anatomique (et leur évolution clinique) est influencée par les rayons X, comme celle des cancers, — plus encore que celle des cancers. Ces signes les rapprochent donc des néoplasies malignes, mais toutefois, il faut le dire, d'autres signes les en différencient, de sorte qu'on ne saurait considérer, avec Bard, la leucémie comme le « cancer du sang » ni, selon la conception de Banti, comme une sarcomatose des organes hématopoiétiques. Nous justifierons plus loin cette conception que d'ailleurs nous n'avons pas été seul à soutenir, et qui est actuellement adoptée par la majorité des hématologistes.

Nous avons étudié plus spécialement la leucémie myéloïde et avons publié sur ce sujet, avec M. Aubertin, deux mémoires, l'un consacré à l'évolution générale de la maladie, à ses lésions anatomiques et à ses complications, l'autre à la classification des « myélomatoses » et à la place nosologique qu'occupe la leucémie myéloïde dans les maladies des organes hématopoiétiques. Enfin, avec la collaboration du même auteur,

nous avons écrit une monographie très complète de cette affection, qui contient un grand nombre de notions nouvelles et de documents originaux.

La leucémie myéloïde, considérée comme une maladie rare, est en réalité assez fréquente et serait plus connue encore si l'on examinait systématiquement le sang de tous les sujets porteurs d'une grosse rate : elle est, d'ailleurs, plus fréquente que la leucémie lymphoïde, surtout étant donné que cette dernière est plus rarement méconnue. C'est une maladie de l'âge adulte mais dont l'âge moyen est moins avancé que celui des cancéreux. Parmi les causes prédisposantes nous avons insisté surtout sur le paludisme dont nous avons remarqué plusieurs fois la présence dans les antécédents de nos malades et que nous avons trouvée en effet assez fréquemment notée, en dépouillant les observations publiées. On connait l'atteinte de la rate dans le paludisme : peut-être les modifications qu'elle subit dans cette affection sont-elles le point de départ d'une hyperplasie qui évolue plus tard vers le type myéloïde.

On sait qu'à la période d'état la splénomégalie constitue en général le seul signe physique que présente le malade : parfois cependant, comme nous l'avons signalé, c'est une pleurésie gauche — à type hémorragique, — qui attire l'attention sur la rate; ou bien des douleurs abdominales vagues (un de nos malades avait été opéré pour appendicite); ou bien encore une douleur brutale due à la rupture de la rate et provoquée par un traumatisme insignifiant.

La rate est très volumineuse, arrivant souvent au pubis, dépassant souvent la ligne médiane, régulière, non douloureuse, non accompagnée d'ascite. Fait capital, que les auteurs ne signalent pas assez explicitement, et sur lequel nous avons insisté, car il constitue à la fois une anomalie anatomique et un bon moyen de diagnostic, les ganglions ne sont pas augmentés de volume : dans la leucémie myéloïde, l'absence d'hypertrophies ganglionnaires est la règle, et cela même aux périodes avancées de la maladie. Si l'on peut trouver des ganglions, ils sont tout au plus gros comme une petite noisette et par conséquent bien différents des énormes paquets ganglionnaires de la leucémie lymphoïde. Quant à la moelle elle révèle cliniquement son atteinte par des douleurs provoquées au niveau du sternum. Le foie est gros, sans ictère ni ascite. L'état général est, nous avons insisté sur ce point, beaucoup plus tardivement atteint que les classiques ne l'enseignent, et nous avons vu maints sujets porteurs d'une rate énorme et d'une leucémie dépassant 300 000 par millimètre cube qui continuaient à aller et venir et jouissaient d'une santé relativement satisfaisante. Par contre, d'autres, avec une rate petite et une leucémie peu intense sont beaucoup plus atteints comme état général : nous croyons que c'est dans l'intensité de l'anémie qu'il faut chercher la raison de ces différences. Enfin il existe de la fièvre, de l'amaigrissement (moins que dans le cancer), de l'albuminurie qui, nous l'avons montré, est en rapport avec des lésions interstitielles du rein. Au point de vue de l'excrétion urique nous avons montré qu'elle était variable, tantôt au dessus tantôt au-dessous de la normale, ce qui ne saurait étonner étant donné que l'acide urique excrété est en rapport non pas avec les leucocytes en circulation mais avec les leucocytes détruits.

État du sang. — Bien que le chiffre des leucocytes soit généralement très élevé et dépasse 100 000 par mm. cube, il faut se rappeler que la morphologie leucocytaire est plus importante ici que les données numériques et qu'on peut être leucémique avec un chiffre de leucocytes inférieur à 50 000. Et, de plus, nous avons spécialement insisté

sur ce fait que l'importance de la leucémie n'était pas en rapport avec le volume de la rate et qu'on pouvait voir des leucémiques avec une rate peu volumineuse et un chiffre de globules blancs dépassant 1 million.

Au point de vue du pourcentage leucocytaire, il s'agit d'une leucocytose *totale* avec augmentation, non seulement des éléments myéloïdes, mais aussi des éléments « lymphoïdes », c'est-à-dire des mononucléaires non granuleux : ceux-ci sont manifestement augmentés de nombre, et ce fait a une certaine importance au point de vue pathogénique. Les myélocytes neutrophiles, qui sont en proportion très élevée, ont en général des granulations plus grosses et plus nombreuses que celles des polynucléaires du sang normal ou en état de leucocytose; de plus, on trouve, à côté des myélocytes ordinaires, de grands myélocytes à noyau pâle et de petits myélocytes à noyau rétracté, qui ne se voient pas dans les autres myélémies : les premiers constituent des formes très jeunes; les seconds, que nous avons nommés « pseudo-lymphocytes neutrophiles », sont sans doute des formes atypiques à noyau en pycnose. Il en est de même pour les polynucléaires dont on trouve un grand nombre de formes naines à noyau contracté.

Il en est de même pour les éosinophiles et les mastzellen : ces derniers éléments sont augmentés de nombre d'une manière particulièrement intense, et cette augmentation est presque spéciale à la leucémie myéloïde (elle peut atteindre et dépasser 20 pour 100). Enfin, phénomène très spécial, on peut trouver dans le sang des leucocytes qui contiennent à la fois dans leur protoplasme des grains basophiles et des grains éosinophiles, ce qui indique une anomalie profonde dans l'histo-physiologie leucocytaire.

Les mononucléaires non granuleux sont, avons-nous dit, augmentés de nombre dans le sang myélo-leucémique, ce qui montre que la série « lymphoïde » est aussi en hyperplasie; mais ici il y a lieu de faire une distinction : certains de ces mononucléaires ressemblent tout à fait aux mononucléaires du sang normal, mais d'autres ont un protoplasma qui se colore d'une manière très spéciale et prend avec avidité les couleurs basiques, parfois d'une façon plus intense que le noyau lui-même. Ces éléments sont les cellules-souches de la série myéloide; aussi leur présence dans le sang ne saurait nous étonner : mais les autres appartiennent bien au système lymphoïde, et leur prolifération montre que l'hyperplasie de l'appareil hémoformateur est ici générale. Nous avons insisté assez longuement sur les « cellules bourgeonnantes » et sur les mégacaryocytes que l'on peut rencontrer dans le sang leucémique, mais seulement dans le sang porte, dans les capillaires hépatiques et pulmonaires et pour ainsi dire jamais dans la circulation générale car ils sont arrêtés par le foie et le poumon; nous avons décrit les caryocinèses, les mouvements amiboïdes, les lésions dégénératives des globules blancs produites par la radiothérapie.

Les globules rouges sont toujours diminués, mais leur diminution n'est nullement en proportion avec l'intensité de la leucémie; de même les globules rouges nucléés sont toujours présents, mais leur présence n'est pas conditionnée par l'intensité de la déglobulisation, comme dans les anémies graves : elle est conditionnée par l'intensité de la leucémie elle-même.

Parmi les *complications* de la leucémie myéloïde, nous avons surtout insisté sur les infections intercurrentes; nous avons montré que la cytologie des exsudats chez le leucémique n'était pas seulement commandée par le caractère leucémique de son

sang, mais aussi par la cause qui a provoqué l'exsudat : c'est ainsi qu'un leucémique qui présente en permanence dans sa plèvre un liquide hémorragique contenant surtout des myélocytes a le droit de faire une pleurésie septique, hémorragique elle aussi, mais contenant surtout des polynucléaires. Le fait ne présente d'ailleurs rien d'étonnant en soi puisque le tissu myéloïde contient de nombreux polynucléaires : il est plus surprenant de le constater au cours d'une leucémie lymphatique où les polynucléaires existent dans le sang en quantité infime et où pourtant ils émigrent seuls dans les abcès qui peuvent survenir chez le malade. En résumé, les épanchements chez les leucémiques peuvent être séreux, séro-fibrineux ou hémorragiques. Séreux, ils ne contiennent que des cellules endothéliales et des leucocytes, ces derniers restant dans les mêmes proportions que ceux du sang (transsudats). Séro-fibrineux, ils ne renferment généralement que des polynucléaires neutrophiles accompagnés toujours d'un certain nombre de myélocytes (exsudats d'origine infectieuse). Hémorragiques, ils peuvent, selon les cas, être caractérisés par une prédominance de polynucléaires (exsudats infectieux) ou reproduire exactement la formule sanguine avec ou sans cellules endothéliales (transsudats d'origine mécanique et hématomes leucémiques).

Les infections intercurrentes ont sur la leucémie une influence assez particulière : elles produisent une diminution du volume de la rate, facile à apprécier cliniquement d'un jour à l'autre, et, en même temps, une diminution du chiffre leucocytaire avec tendance au retour de la formule vers la normale, c'est-à-dire diminution notable des myélocytes, des éosinophiles, des globules nucléés. Si le malade guérit, la rate reprend rapidement son volume antérieur et le sang redevient leucémique; mais bien souvent la mort survient au cours d'une infection, généralement broncho-pulmonaire et d'intensité peu considérable. La pathogénie de ces modifications leucocytaires est simple : il s'agit de leucolyse d'origine bactérienne, due aux toxines, comme on a pu le montrer expérimentalement.

Parmi les complications de la leucémie, il faut citer les « phlébites », rangées généralement avec les phlébites des cachectiques. Nous avons montré que cette complication devait être considérée comme une *thrombose leucocytique* et non comme une *phlébite*, car nous avons constaté, plusieurs fois, l'intégrité de la paroi vasculaire, et nous avons observé l'apparition simultanée de thromboses en plusieurs points de l'organisme. Ces thromboses sont constituées par un « caillot primitif » purement leucocytique, non fibrineux, et un « caillot prolongé » leucocyto-cruorique et fibrineux. Les signes sont ceux de la phlegmatia alba dolens : dans un cas, chez un leucémique atteint de thromboses diverses, nous avons vu survenir la mort subite et avons trouvé au niveau du cœur droit un caillot volumineux et purement leucocytique. Ces thromboses peuvent d'ailleurs être d'origine infectieuse.

L'*évolution* de la leucémie myéloïde est toujours lente, insidieuse, et c'est en vain que nous avons essayé de surprendre les premiers stades de cette leucémie, soit en examinant le sang de malades présentant des splénomégalies d'intensité moyenne, soit en étudiant histologiquement un certain nombre de rates modérément hypertrophiées dont l'hypertrophie ne nous semblait pas explicable par l'histoire clinique et anatomique de la maladie; mais dans ces cas, nous n'avons trouvé ni myélémie notable, ni transformation myéloïde appréciable du parenchyme splénique. Les avant-stades de la leucémie myéloïde sont donc encore aujourd'hui inconnus (et l'on sait que ce n'est

pas dans l'anémie splénique dite pseudo-leucémique qu'il faut les chercher, car cette affection ne se transforme jamais en leucémie).

La marche de la maladie est chronique, mais elle n'est pas toujours régulièrement progressive; c'est là un point sur lequel nous avons longuement insisté dans notre premier mémoire et dans notre travail d'ensemble où nous avons montré que l'évolution de la leucémie myéloïde affectait trois types : 1° forme régulièrement progressive; 2° forme arrêtée ou plutôt « immobilisée » par la sclérose splénique; 3° forme à évolution irrégulière.

Dans le premier cas, la rate grossit parallèlement à l'augmentation de la leucocytose (observation IV de notre mémoire); la mort survient à un moment où la leucémie dépasse 700 000 et où la rate arrive à toucher le pubis. Elle est généralement due à des thromboses leucémiques.

Dans le second cas, l'évolution est paradoxale en apparence, et il y a comme une discordance entre la splénomégalie et la leucémie. C'est ainsi qu'un de nos malades entré à l'hôpital pour une pleurésie hémorragique présentait à ce moment, avec une splénomégalie relativement peu considérable (12 cm. de matité), une leucocytose énorme atteignant 1 400 000 (chiffre le plus fort qui, croyons-nous, ait été observé dans cettte affection). Pendant quelques semaines, on vit la splénomégalie augmenter rapidement tandis que les leucocytes restaient au-dessus d'un million. Puis bientôt, la rate ayant atteint un volume assez considérable (30 cm. de matité) cessa de s'agrandir; en même temps les leucocytes diminuaient régulièrement de nombre pour atteindre le chiffre de 250 000. A partir de ce moment, il n'y eut plus aucune modification ni dans le volume de la rate, ni dans le chiffre leucocytaire qui se maintint aux environs du même chiffre. La première période avait duré quelques semaines, la seconde dura près d'un an sans modification aucune des signes physiques ou hématologiques et, au moment où survint la mort, le chiffre leucocytaire n'était pas plus élevé et la formule ne s'était pas modifiée. Dans ce cas, comme dans un autre que nous avons observé et un troisième publié par Grosh, il existe une sclérose accentuée du parenchyme splénique qui rend la rate très peu active au point de vue de la production leucocytaire, d'où la diminution relative du nombre des globules blancs et son immobilisation aux environs d'un certain chiffre.

Dans d'autres cas l'évolution est irrégulière et l'on voit survenir une baisse leucocytaire accompagnée de diminution notable de la rate, mais généralement sans modification de la formule. Au bout d'un certain temps une aggravation nouvelle se produit, de sorte que la terminaison fatale survient plus ou moins retardée.

Le pronostic est notablement modifié depuis la radiothérapie, ce qui ne veut pas dire qu'on doive améliorer (le mot de guérison ne doit être prononcé qu'avec de grandes réserves) tous les cas de leucémie myéloïde.

Nous avons fait des *formes cliniques* de la leucémie myéloïde une étude détaillée : nous avons montré que la forme « ganglionnaire » décrite théoriquement par les auteurs n'existait pas et qu'on n'en connaissait pas d'observation probante. Nous avons décrit la forme rapide qui, en plus de son évolution même, présente certaines particularités : l'intensité des douleurs osseuses, l'apparition de légères tuméfactions ganglionnaires, la tendance aux hémorragies, l'asthénie profonde avec vertiges, la rétinite et la labyrinthite leucémiques à marche aiguë, les douleurs, les œdèmes, la fièvre; la

forme aiguë dont l'évolution est fébrile et hémorragique, rappelant celle de la leucémie aiguë vulgaire « à cellules primordiales », dont la leucocytose est relativement faible avec peu de myélocytes, dont l'anémie est forte avec beaucoup de globules nucléés et dont la splénomégalie est peu considérable, parce qu'elle n'a pas le temps de se développer.

Les formes frustes sont très fréquentes, et, comme formes frustes nous considérons les splénomégalies avec anémie et réaction myéloïde du sang, c'est-à-dire le syndrome qu'on a appelé « pseudo-leucémie splénique ». Dans ces cas la rate est grosse, les globules rouges très abaissés de nombre, le chiffre leucocytaire élevé mais non véritablement leucémique, les myélocytes beaucoup moins abondants que dans la leucémie (5 à 20 pour 100), les hématies nucléées assez peu abondantes. Ces caractères distinguent la leucémie myéloïde fruste de l' « anémie splénique myéloïde » de Vaquez et Aubertin qui présente une poussée énorme de globules nucléés avec caryocinèses et des lésions accentuées des hématies. Dans un cas la myélémie prédomine sur la série blanche, dans l'autre sur la série rouge. Ces leucémies frustes ont une évolution lente et, fait particulier, *elles ne se transforment jamais en leucémies caractérisées.* Mais dans ces cas comme dans ceux de leucémie vraie il faut se garder de pratiquer la splénectomie; la mort survient dans les 24 heures après l'intervention.

Il existe enfin des formes intermédiaires entre la leucémie myéloïde et la leucémie lymphoïde.

Chez l'enfant la leucémie myéloïde est rare : nous en rapportons un cas très net qui présente les particularités suivantes : abaissement considérable des polynucléaires, chiffre élevé des mononucléaires non granuleux, forte proportion de globules nucléés et spécialement de mégaloblastes.

L'*anatomie pathologique* de la leucémie myéloïde a été étudiée par nous très en détail et grâce à des observations que nous avions suivies cliniquement pendant de longs mois. La rate, qui est énorme (jusqu'à 7 kilos 1/2 dans une de nos observations) est plus ou moins dure selon qu'elle est plus ou moins sclérosée et l'aspect histologique est très différent selon le moment où l'on fait l'autopsie.

Si l'affection est relativement peu avancée dans son évolution, si la rate n'est pas encore très volumineuse, on trouve les lésions typiques et pures de l'hyperplasie myéloïde : les corpuscules de Malpighi ont disparu et la rate est formée d'une nappe cellulaire homogène : la pulpe est uniquement constituée par des cellules leucocytaires tassées les unes contre les autres, dans un fin réticulum, avec des capillaires élargis qui sillonnent ce tissu. Ces cellules sont essentiellement des myélocytes avec un certain nombre de polynucléaires; il existe aussi des globules rouges nucléées et des mégacaryocytes : c'est la transformation myéloïde à l'état de pureté, sans sclérose.

Si la leucémie est plus avancée dans son évolution et si la rate a eu le temps d'atteindre un volume plus considérable, à la lésion pure du début viennent s'ajouter des phénomènes macrophagiques d'une part, un léger degré de sclérose d'autre part : c'est dire qu'on trouve un épaississement du réticulum et du pigment ferrique libre ou inclus dans des macrophages.

Enfin, dans certains cas, où l'évolution, plus prolongée encore, a abouti à une sclérose marquée de l'organe, la rate, généralement moins volumineuse (2 à 3 kilog.), est entièrement envahie par une sclérose qui semble partir des capillaires. Dans ces

cas, le tissu splénique contient beaucoup moins d'éléments que dans les cas où il n'y a pas de sclérose, et, si l'on ajoute que le volume de l'organe est moins considérable, on verra combien la rate est moins active au point de vue de la production leucocytaire. Il existe donc trois stades successifs de la leucémie se traduisant par trois aspects différents de la rate : hyperplasie myéloïde avec phénomènes macrophagiques et sclérose légère; sclérose intense arrivant à envahir la rate, à l'immobiliser et à la rendre presque inactive. Enfin, si le malade a été soumis récemment à la radiothérapie, on trouve, de plus, dans le parenchyme splénique, des zones plus ou moins étendues où les leucocytes sont frappés de nécrose et de fragmentation nucléaire.

La moelle de la diaphyse des os longs n'est pas, comme on le répète souvent, rouge et comparable à la moelle fœtale : elle est grisâtre et assez consistante. Toute trace de graisse a disparu et, même au milieu de la diaphyse, la moelle forme un cylindre plein assez facile à énucléer. Au point de vue histologique, les lésions sont les mêmes qu'au niveau de la rate, et, comme toutes les vésicules adipeuses ont disparu, on ne saurait distinguer l'un de l'autre les deux tissus, qui ont la même hyperplasie myéloïde. Ajoutons que la sclérose y est exceptionnelle et que les signes de macrophagie y sont rares, contrairement à ce qui se passe dans la rate.

Les ganglions qui, nous avons insisté sur ce point, sont à peine augmentés de volume, présentent néanmoins des lésions histologiques qui ne sont autres qu'une ébauche de transformation myéloïde : parfois celle-ci n'existe que dans les sinus et respecte les follicules, parfois elle est plus avancée; dans les deux cas, elle présente une abondance très notable de mégacaryocytes.

En somme, l'hyperplasie myéloïde porte sur la moelle osseuse et la rate, et, si elle est plus frappante sur la rate c'est que cet organe n'étant point limité, comme la moelle, par du tissu osseux, peut s'hypertrophier en quelque sorte indéfiniment.

Les lésions des autres organes présentent un intérêt beaucoup moindre car elles sont secondaires et purement passives : elles se réduisent à deux choses : l'encombrement vasculaire et capillaire par les leucocytes et les altérations des éléments nobles qui peuvent en être la conséquence. C'est particulièrement le foie qui est atteint, au point d'atteindre le poids de 4 à 6 kilogrammes : on comprend pourquoi, c'est parce qu'il se trouve situé immédiatement sur le trajet de la veine splénique et que tous les leucocytes fabriqués par la rate doivent traverser le filtre hépatique. C'est pour des raisons analogues que le poumon présente généralement une infiltration considérable des capillaires de l'hématose (nous avons pu y déceler des mégacaryocytes), plus considérable par exemple que celle du rein, du tube digestif, des glandes closes. Notons au niveau du rein une sclérose interstitielle fréquente et, au niveau des surrénales et de la thyroïde une surcharge pigmentaire marquée.

Le processus qui se traduit hématologiquement par la leucémie myéloïde atteint donc l'appareil hématopoiétique; mais ce processus est essentiellement spléno-médullaire et accessoirement ganglionnaire et lymphoïde. De plus, le processus se caractérise surtout par sa haute différenciation, puisque les cellules primordiales sont rares dans les organes atteints et que la prolifération porte surtout sur les éléments granuleux. Enfin, nous avons montré qu'il s'y superposait un processus destructeur, hémolytique, portant et sur les globules rouges et sur les globules blancs, et dont le siège est presque exclusivement la rate.

La *nosographie* de la leucémie myéloïde a tout spécialement attiré notre attention et nous l'avons étudiée tant dans notre travail d'ensemble sur cette maladie, que dans un mémoire, également publié avec M. Aubertin, et paru dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* (1906). Ce mémoire constitue une tentative de classification des myélomatoses qui comprend non seulement la leucémie, mais les pseudo-leucémies du type myéloïde, l'anémie splénique, le chlorome, les myélomes multiples.

Le processus anatomique qui aboutit à la constitution de la leucémie myéloïde a son siège dans tout l'appareil hématopoiétique, moelle osseuse, tout d'abord, rate ensuite, ganglions enfin. Il existe en effet de notables différences entre ces trois tissus qui sont inégalement différenciés, et, dans la leucémie myéloïde, on peut dire que la rate se comporte exactement comme la moelle osseuse formant avec elle un véritable « appareil spléno-médullaire », alors que les ganglions s'en rapprochent beaucoup moins et ne présentent qu'à l'état d'ébauche les lésions caractéristiques de la maladie. La rate et les ganglions ne se comportent donc point de même et ce qui le prouve c'est l'énorme développement de la rate contrastant avec l'absence presque complète d'hypertrophies ganglionnaires.

On peut dire que la leucémie myéloïde est une *myélomatose typique diffuse* de tout l'appareil hémato- et lymphopoiétique. Cette myélomatose atteint la moelle dans son entier (hyperplasie et hypertrophie considérables), la rate, qui est également très atteinte (métaplasie myéloïde et hypertrophie énorme), les ganglions, qui ne le sont qu'accessoirement (métaplasie myéloïde sans hypertrophie notable) et même, histologiquement tout au moins, le reste du tissu lymphoïde et une partie du tissu conjonctif.

Cette myélomatose diffuse doit être considérée comme une hyperplasie et non comme une néoplasie (ainsi que le prétend Banti). Une néoplasie vraie est en effet constituée par la prolifération indéfinie et infectante d'un seul élément anatomique, généralement indifférencié. Dans l'hyperplasie, au contraire, plusieurs types cellulaires, souvent hautement différenciés et ne présentant qu'une légère hypertrophie morphologique, prolifèrent ensemble et reproduisent un tissu nouveau d'un type très analogue à celui dont ils dérivent. Tel est le cas de la leucémie myéloïde où plusieurs éléments anatomiques hautement différenciés (myélocytes et polynucléaires des trois types, globules nucléés, mégacaryocytes) prolifèrent ensemble, ne présentant que des signes légers de métatypie et reproduisent, en somme, un tissu à peu près identique au tissu myéloïde normal. En effet, à part quelques particularités bien légères, puisqu'elles n'avaient pas été signalées avant nous (taille des cellules, volume des granulations, présence de granulations intermédiaires entre les neutrophiles et les éosinophiles), les cellules leucémiques sont des leucocytes médullaires qui ne présentent, en somme, d'anormal que leur présence dans le sang et leur extrême prolifération.

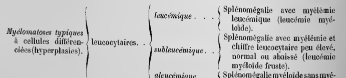
La leucémie myéloïde a donc comme substratum anatomique une *hyperplasie typique*, et cette hyperplasie typique peut s'opposer à la *néoplasie atypique* de la moelle osseuse, le « myélome intra-osseux », qui en est le cancer. La première est une hyperplasie *diffuse* de toute la moelle et même de tout le système hématopoiétique; elle est constituée par des leucocytes; elle ne détruit aucunement les tissus environnants, et elle n'infecte l'organisme que d'une manière tout à fait spéciale, sous forme d'envahissement diffus intra-capillaire, et par l'intermédiaire du sang qui charrie en quantité énorme les cellules néoformées. Le second est une néoplasie *localisée* à un point du

tissu myéloïde, une « tumeur » dans le sens vulgaire du mot ; elle est constituée non par des leucocytes, mais par des cellules indifférenciées ou atypiques, non granuleuses ; elle détruit par envahissement les tissus avoisinants, à commencer par l'os dans lequel elle s'est développée, et cela, au point d'y provoquer des fractures spontanées ; elle peut s'accompagner de métastases véritables sous forme de tumeurs nodulaires volumineuses, produites par le mécanisme de la greffe. Cette greffe est constituée par la prolifération active de quelques cellules, accidentellement tombées dans le courant sanguin, et non, comme dans la leucémie, d'une accumulation plus ou moins diffuse de leucocytes charriés par le sang en extrême abondance.

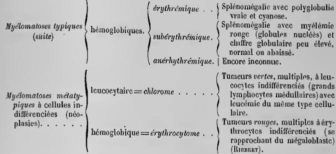
Il y a donc entre la leucémie et le « myélome » des différences considérables ; mais il peut exister des faits de passage entre les deux lésions du tissu myéloïde, comme d'ailleurs entre les hyperplasies et les néoplasies de tous les organes différenciés. Ces faits sont constitués par certaines tumeurs myéloïdes *multiples* qu'on peut nommer *métatypiques* car les cellules qui les constituent participent à la fois du leucocyte typique et de la cellule sarcomateuse atypique et se rapprochent par leur morphologie du lymphocyte primordial de la moelle ou myéloblaste. De même les tumeurs sont à la fois destructives et envahissantes comme le myélome isolé et leucémique, comme l'hyperplasie diffuse puisque, d'une part, elles détruisent le périoste et présentent des métastases viscérales, et que, d'autre part, les cellules indifférenciées envahissent le sang et donnent ainsi un tableau hématologique analogue à celui de la leucémie aiguë. Cette myélomatose un peu spéciale est représentée par le *chlorome* ou cancer vert qui évolue à la fois comme une leucémie et comme une tumeur.

On voit déjà, par ces considérations, quelle place la leucémie myéloïde doit occuper dans les affections de l'appareil myéloïde. Peut-on tracer un tableau d'ensemble, une vraie classification des myélomatoses ? Une telle classification avait déjà été tentée par Hirschfeld et basée sur la présence ou l'absence de leucémie, facteur important mais non essentiel. Elle ne tient pas compte de la morphologie cellulaire qui fait, en somme, la malignité. De plus, elle est incomplète, car un groupe fort important de myélomatoses, les formes hémoglobiques, n'y figurent point. Et, comme ce sont des lésions à globules nucléés, elles appartiennent, au premier chef, à la pathologie de la moelle osseuse. Aussi avons-nous proposé, avec M. Aubertin, le tableau suivant qui tient compte de ces différents facteurs et tient compte également (mais à titre de caractère secondaire) du retentissement sur le sang.

CLASSIFICATION DES MYÉLOMATOSES.



Myélomatoses typiques à cellules différenciées (hyperplasies).	leucocytaires. .	*leucémique* . . .	Splénomégalie avec myélémie leucémique (leucémie myéloïde).
		subleucémique. .	Splénomégalie avec myélémie et chiffre leucocytaire peu élevé, normal ou abaissé (leucémie myéloïde fruste).
		aleucémique. . .	Splénomégalie myéloïde sans myélémie.



Myélomatoses typiques (*suite*)	hémoglobiques.	*érythrémique* . .	Splénomégalie avec polyglobulie vraie et cyanose.
		subérythrémique.	Splénomégalie avec myélémie rouge (globules nucléés) et chiffre globulaire peu élevé, normal ou abaissé.
		anérhythrémique.	Encore inconnue.
Myélomatoses métatypiques à cellules indifférenciées (néoplasies).	leucocytaire = *chlorome*		Tumeurs *vertes*, multiples, à leucocytes indifférenciés (grands lymphocytes médullaires) avec leucémie du même type cellulaire.
	hémoglobique = *érythrocytome* . .		Tumeurs *rouges*, multiples à érythrocytes indifférenciés (se rapprochant du mégaloblaste) (RIBBERT).
Myelomatoses atypiques à cellules atypiques (néoplasies).	Cellules atypiques, ni leucocytaires ni érythrocytaires, et difficiles à distinguer des cellules des autres sarcomes.		*Myélome* proprement dit ou sarcome médullaire intra-osseux (sans leucémie ou avec légère myélémie d'irritation).

En étudiant le *diagnostic* de la leucémie myéloïde, nous avons été amené à reprendre toute l'histoire du diagnostic des grosses rates et plus particulièrement du diagnostic hématologique des grosses rates.

Il convient tout d'abord d'éliminer les cas où la splénomégalie coexiste avec de volumineuses adénopathies (syndrome spléno-adénique) et ceux où elle coexiste avec des symptômes hépatiques nets, ictère ou ascite (syndrome spléno-hépatique). Ce sont les splénomégalies pures qui sont vraiment importantes pour le diagnostic, et, tout d'abord, il va de soi qu'il faut distinguer la grosse rate de certaines tumeurs d'origine intestinale, rénale et même ovarienne.

Pratiquement, lorsqu'on se trouve en face d'une volumineuse splénomégalie, il faut commencer par examiner le sang, qui nous donnera, dans bien des cas, un diagnostic indiscutable ; et c'est seulement quand cet examen sera négatif ou ne nous montrera que des modifications banales que nous aurons recours à d'autres moyens.

Nous ferons tout d'abord une numération, et si nous trouvons un chiffre leucocytaire considérable, le diagnostic est facile, car l'examen du sang sec tranchera facilement entre la forme myéloïde (banale), et la forme lymphoïde (exceptionnelle) de la leucémie à grosse rate.

Si le chiffre leucocytaire est peu élevé (20 à 30 000), normal, ou même abaissé, il faut immédiatement faire un examen qualitatif : le pourcentage nous montrera :

a) Ou bien une formule normale;

b) Ou bien une polynucléose;

c) Ou bien un abaissement des polynucléaires avec inversion plus ou moins marquée de la formule, augmentation des mononucléaires (granuleux ou non) et présence éventuelle de globules nucléés.

Nous avons résumé dans le tableau suivant les différentes splénomégalies auxquelles on devra penser, dans l'ordre imposé par les résultats hématologiques.

DIAGNOSTIC HÉMATOLOGIQUE DES SPLÉNOMÉGALIES CHRONIQUES PURES.

Splénomégalies leucémiques.	Myéloïde . . .	Leucémie myéloïde.
	Lymphoïde . .	Leucémie lymphoïde à type splénique (exceptionnelle).
Splénomégalies subleucémiques (chiffre leucocytaire peu élevé, normal ou même abaissé).	Myélémiques. .	*a.* Anémie splénique myéloïde (ou anémie pseudo-leucémique), prédominance de globules nucléés. Myélocytose légère. *b.* Leucémie myéloïde fruste (splénomégalie avec anémie et myélémie) prédominance de myélocytes sur les globules nucléés. Myélémie parfois très légère.
	Lymphémiques.	*a.* Splénomégalie avec lymphocytémie (enfant et adulte), « anémie splénique ». *b.* Maladie de Banti (leucopénie et lymphocytose). *c.* Quelques cas de splénomégalie paludique avec anémie et mononucléose.
Splénomégalies avec polynucléose.	Neutrophile . .	Splénomégalies paludiques. Tuberculose splénique. Splénomégalies avec polyglobulie Splénopathies diverses.
	Éosinophile . .	Splénomégalies avec éosinophilie.
Splénomégalies sans modifications.		Endothéliome de Gaucher. Sarcome de la rate. Kyste hydatique de la rate (éosinophilie possible). Kystes séreux de la rate. Splénomégalies dites primitives.

La leucémie lymphoïde à type purement splénique est exceptionnelle et d'ailleurs d'un diagnostic très facile.

La *leucémie myéloïde fruste* présente un chiffre leucocytaire qui n'est pas plus élevé que dans bien des leucocytoses (20 à 40 000), mais qui diffère de ces leucocytoses parce qu'il y a myélémie. Le chiffre des myélocytes neutrophiles est relativement élevé (10 à 20 pour 100), il peut exister une augmentation des éosinophiles et des mastzellen, les globules rouges nucléés sont en faible proportion, comme dans la leucémie vraie. Ce sont en somme les mêmes symptômes hématologiques en raccourci.

L'*anémie splénique myéloïde* (analogue à l'anémie dite pseudo-leucémique de l'enfant) en diffère au contraire par la forte proportion des hématies nucléées. On trouve des normoblastes, des mégaloblastes, des formes à noyaux irréguliers en proportion énorme, et, d'autre part, peu de myélocytes en général.

Le diagnostic entre ces deux affections est d'ailleurs souvent malaisé, car elles ont de nombreux points de contact, et dans certains cas, le médecin pourra hésiter sur l'étiquette qu'il doit donner à la maladie : mais il ne doit pas hésiter, quand le sang présente cette réaction myéloïde marquée, à affirmer que la maladie atteint la rate dans son tissu hématopoiétique et que la moelle aussi est touchée; en tout cas, qu'une *splénectomie* pratiquée chez un malade atteint de cette affection sera probable-

ment suivie de mort rapide (en 24 heures au plus), comme s'il s'agissait d'un véritable leucémique.

Dans les cas précédents, il s'agissait de *subleucémie myéloïde*. Mais il peut y avoir des *subleucémies lymphoïdes* dans lesquelles, à la splénomégalie pure, se joint une leucocytose numériquement peu prononcée, mais avec une déviation notable de la formule par augmentation des mononucléaires non granuleux.

Ce sont : la *splénomégalie infantile avec anémie et lymphocytémie*, c'est-à-dire une forme d'anémie splénique du nourrisson où la réaction leucocytaire est du type lymphoïde au lieu d'être du type myéloïde; la *maladie de Banti* à son stade préascitique, qui, d'après les auteurs italiens et allemands, s'accompagnerait d'abaissement du chiffre des globules blancs avec lymphocytose; la *grosse rate palustre* avec anémie et lymphocytémie, enfin l'*anémie splénique* de Strumpell qui s'accompagne aussi de lymphocytose.

Troisième cas : il n'y a ni leucémie, ni subleucémie, mais seulement leucocytose du type banal, c'est-à-dire polynucléose. La réaction sanguine est moins spécifique, l'hématologie devient d'un moindre secours pour le diagnostic, le champ des hypothèses s'élargit et l'analyse clinique reprend de plus en plus ses droits. En effet, dans ces cas, on peut avoir affaire à une véritable *leucémie cachée*, c'est-à-dire sans réactions sanguines caractéristiques, cas très rares, mais qu'il faut connaître; à une *splénomégalie paludique*, à une *tuberculose de la rate* (fièvre, rate parfois bosselée. polyglobulie dans quelques cas), enfin à une *splénomégalie avec cyanose et polyglobulie*.

A côté des splénomégalies avec polynucléose, nous avons rangé les splénomégalies avec éosinophilie fort rares et encore mal classées.

Enfin il est des splénomégalies *sans modifications sanguines*, parmi lesquelles on doit signaler la *maladie de Gaucher* qui, anatomiquement, est une endothéliomatose diffuse de l'appareil hématopoiétique à prédominance splénique. C'est une affection souvent familiale, qui débute dans l'enfance : de 2 à 7 ans, la rate commence à grossir lentement et progressivement, et finit par atteindre un volume énorme souvent supérieur à celui de la rate leucémique; le foie ne grossit que tardivement, et parfois on observe de l'ictère et des hémorragies; l'évolution est très lente et peut durer près de 20 ans; le *kyste hydatique* de la rate (qui peut d'ailleurs s'accompagner d'éosinophilie), et qui est, comme l'a bien montré M. Dieulafoy, une tumeur à évolution plutôt ascendante et thoracique; enfin le sarcome de la rate, ou *splénome*.

Dans d'autres cas très rares, il y a *myélémie sans splénomégalie*, et alors il faut faire le diagnostic avec les tumeurs de la moelle osseuse, myélome, chlorome et les tumeurs métastatiques de la moelle où d'ailleurs; la réaction sanguine est loin d'être aussi marquée que dans la leucémie myéloïde.

Le *traitement* de la leucémie myéloïde est devenu, depuis l'avènement de la radiothérapie, un des chapitres les plus intéressants de la pathologie sanguine et nous l'avons étudié le plus complètement possible, tant au point de vue des résultats pratiques qu'au point de vue de l'interprétation de ses résultats. La radiothérapie produit toujours une baisse leucocytaire avec amélioration de la formule sanguine, et presque toujours une diminution notable du volume de la rate. Il se produit tout d'abord une ou plusieurs poussées leucocytaires qui sont dues à une augmentation des polynucléaires neutrophiles. Cette période de réaction dure une ou deux semaines, quelquefois plus, mais

déjà l'état général est amélioré et l'on peut voir la fièvre tomber. Après cette période, le chiffre leucocytaire commence à décroître assez régulièrement, mais plus ou moins rapidement, et cette rapidité est en rapport avec la quantité de rayons absorbés : il y a intérêt à ne pas faire descendre trop vite le chiffre leucocytaire; finalement, au bout d'un temps très variable, on arrive à des chiffres voisins de la normale ou même inférieurs à la normale. Quant à la formule leucocytaire, elle devient de plus en plus du type de la polynucléose (même quand le chiffre total des globules blancs est très bas), par suite de la diminution progressive des myélocytes et des autres formes anormales ; mais il est rare que les myélocytes arrivent à disparaître complètement et ce fait, joint à la polynucléose exagérée, montre qu'il n'est pas exact de dire que la formule est redevenue normale. Le chiffre des globules rouges augmente régulièrement, d'une façon plus lente toutefois que ne s'abaissent les leucocytes.

En même temps la rate diminue : elle devient d'abord mobile ou mobilisable, puis sa matité diminue franchement, sauf dans les cas où il y a sclérose splénique marquée : même dans ces cas, la baisse leucocytaire est très nette, surtout si l'on irradie en même temps les extrémités osseuses. La diminution du volume de la rate est en général plus tardive que la diminution des leucocytes.

Le tableau clinique de la maladie est donc extrêmement modifié par la radiothérapie. Jusqu'où va cette modification ? Et jusqu'à quel point peut-on prononcer le mot de guérison ? Les résultats sont variables selon les cas.

La guérison clinique temporaire avec rechute est de beaucoup le cas le plus fréquent. Le malade a repris son existence antérieure et il s'estime guéri : parfois le médecin partage son avis ; on cesse le traitement, et, au bout de quelques mois, tous les phénomènes morbides reparaissent peu à peu. Généralement, le traitement repris amène des résultats excellents, mais parfois la rechute résiste au traitement qui avait agi une première fois et le malade succombe.

L'amélioration notable sans guérison est une éventualité assez fréquente; il s'agit de malades chez lesquels la réduction des leucocytes et de la rate ne peut pas arriver, quoi qu'on fasse, au-dessous d'un certain chiffre.

Parfois, l'amélioration ou même la guérison apparente sont très nettes et même très rapides lorsque la mort survient brutalement au cours du traitement. Il s'agit là probablement d'une intoxication par suite d'une destruction trop brutale de leucocytes, car le fait ne se rencontre que dans les cas trop intensivement traités.

Enfin l'action est nulle ou presque nulle dans les formes à évolution rapide, et dans certaines formes chroniques traitées à la période terminale.

Quant à la guérison vraie et définitive, elle est utopique et n'a pas encore été signalée. Aussi bien la radiothérapie est-elle une médication purement symptomatique qui n'attaque que la lésion constituée et non la cause même de cette lésion.

En effet, le mode d'action de la radiothérapie dans la leucémie est entièrement explicable par son action sur les organes hématopoïétiques, et particulièrement sur la moelle osseuse, comme l'ont montré Aubertin et Beaujard. Les altérations et les réactions sanguines sont, en dernière analyse, les mêmes, qu'il s'agisse de la moelle osseuse normale ou de la rate du leucémique, qui, comme on sait, a la même structure que la moelle osseuse active. Excitation d'abord, avec leucocytose polynucléée, destruction ensuite avec leucopénie et dégénérescence des leucocytes. Cette destruction

leucocytaire, produite dans le tissu myéloïde irradié, se poursuit encore dans le sang comme le montre l'émigration des formes en histolyse. Il existe de plus dans le sang un ferment hémolytique et leucolytique.

L'action des rayons X sur la leucémie est donc *purement cellulaire*, et la radiothérapie ne constitue qu'un traitement palliatif et symptomatique.

Nous avons enfin étudié la technique de la radiothérapie en donnant la préférence aux fortes séances espacées portant et sur la rate et sur les épiphyses, aux rayons filtrés, et conduite lente et prudente. Nous avons enfin étudié les moyens adjuvants (arsenic et opothérapie médullaire).

Étude de l'action histologique des rayons de Roentgen dans la leucémie lymphoïde.

(N° 153.)

Le point de départ de cette étude est l'observation d'une femme atteinte de leucémie lymphoïde, avec énorme splénomégalie, adénopathies externes et internes multiples, hypertrophie du foie, anémie marquée, leucocytose considérable (510 000 leucocytes par mmc. de sang dont 94 pour 100 de lymphocytes). Cette malade fut soumise à cinq séances de radiothérapie qui provoquèrent chez elle les modifications habituelles, mais particulièrement intenses de la formule sanguine. Ainsi nous observions après l'irradiation des chutes de 130 000 hématies et 125 000 leucocytes; de 1 330 000 hématies, et 262 000 leucocytes, et finalement, après la cinquième séance le chiffre des leucocytes était descendu à 184 000; le chiffre des hématies, au contraire, était supérieur de plus d'un million à celui observé avant le début du traitement.

L'amélioration de l'état général n'était pas moins remarquable et en somme les résultats du traitement étaient excellents quand la malade fut prise d'une complication pleuro-pulmonaire accidentelle qui l'emporta trois jours après la dernière séance d'irradiation.

L'examen nécropsique a permis d'étudier pour la première fois d'une façon complète le mécanisme d'action des rayons X dans la leucémie lymphoïde.

Les lésions les plus intéressantes ont été trouvées dans les ganglions lymphatiques.

Les ganglions superficiels irradiés en dernier présentaient déjà à l'œil nu une congestion intense, une couleur rouge violacé semblable à la pulpe splénique. Histologiquement ces organes diffèrent complètement de l'apparence habituelle des ganglions dans la leucémie lymphoïde non traitée, et qui est caractérisée par une hyperplasie lymphocytique diffuse et si intense que toute différenciation de texture a disparu et qu'on n'y saurait plus reconnaître ni sinus, ni follicules. Dans les ganglions irradiés, c'est au contraire une raréfaction extrême du tissu que l'on observe, à tel point que la trame réticulée en est mise en évidence comme dans une coupe de ganglion artificiellement dépouillée de ses cellules par le pinceautage; et dans ce tissu raréfié, apparaissent énormément dilatés et congestionnés les vaisseaux sanguins. Les éléments cellulaires persistants sont, outre des lymphocytes de type adulte, de très grosses cellules bourrées de débris nucléaires et d'inclusions qui distendent leur corps cellulaire et le remplissent souvent au point d'en masquer les détails et de rendre leur noyau complètement invisible. Ces grandes cellules sont en somme des phagocytes, des macrophages qui sont

remplis de débris de cellules dégénérées, et qui nous représentent une étape du processus de résorption des éléments lymphocytiques qui ont été détruits par l'action des rayons, et dont des fragments se voient encore à l'état libre entre les cellules. Ces macrophages nous ont paru être les cellules endothéliales de la trame ganglionnaire. Ces figures nous fournissent donc la preuve histologique que sous l'action des rayons se produit une destruction considérable de lymphocytes, d'où la raréfaction du tissu ganglionnaire, et elles nous montrent en outre le mécanisme de la résorption des cellules détruites.

Mais ce qui est particulièrement remarquable, et ce qu'un examen minutieux des

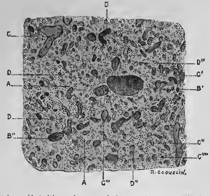


Fig. 78. — Leucémie lymphoïde traitée par les rayons de Röntgen. Ganglion axillaire irradié trois jours avant la mort.

A, A'. Tissu ganglionnaire raréfié. — B, B', B''. Capillaires sanguins bourrés de lymphocytes. — C, C', C''. Capillaires sanguins ne renfermant que peu ou pas de lymphocytes. — D, D', D''. Cellules géantes phagocytaires

ganglions des diverses régions du corps nous a montré, c'est que cette action destructive des rayons n'est pas bornée aux régions superficielles, mais se rencontre également dans les régions les plus profondes et les plus distantes de la surface, et nous avons, en effet, retrouvé ces figures de destruction cellulaire et de macrophagie dans les ganglions mésentériques, et dans les ganglions trachéo-bronchiques.

Par contre, dans la rate, qui était le siège d'une sclérose réticulée assez intense, type de lésions qus nous avons décrite dans les diverses formes de leucémie, et que nous considérons comme indiquant une phase tardive de l'altération parenchymateuse, nous n'avons guère trouvé de traces histologiques de l'action des rayons. Et de fait, cliniquement, l'organe n'avait pas paru diminuer de volume sous l'influence du traitement. De même dans les autres localisations morbides métastatiques, tels que les lymphomes du foie, formés de lymphocytes migrateurs et adultes, il n'y avait pas davantage de figures dégénératives ou macrophagiques.

Et nous en avons conclu que la sensibilité particulière des lymphocytes aux irra-

diations était propre aux éléments jeunes des centres de formation, qui se trouvent ainsi mis en évidence par cette action élective.

Quant aux modalités de l'action des rayons sur les cellules, elles nous paraissent consister en une nécrose cellulaire directe et indépendante de tout processus inflammatoire ou congestif, puisqu'elle se montre telle et comme à l'état de pureté dans les ganglions profonds. De ces cellules nécrosées, les débris, surtout les débris nucléaires, formés de chromatine condensée, sont repris par les phagocytes ; mais il est probable que ce n'est pas le seul mode de disparition des éléments frappés de mort, et que même

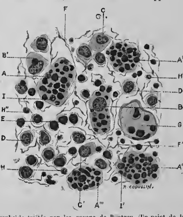


Fig. 79. — Leucémie lymphoïde traitée par les rayons de Röntgen. (Un point de la préparation représentée fig. 78 à un plus fort grossissement.)

A, A', A''. Macrophages complètement bourrés de débris nucléaires. — B. Phagocyte dont le noyau est visible. — B' Phagocyte ne renfermant qu'un seul noyau leucocytique en pycnose. — C, C'. Cellules endothéliales. — D, D'. Lymphocytes à noyau clair. — E. Lymphocytes à noyau foncé. — F, F'. Trame réticulée. — G. Capillaire sanguin. — H, H', H''. Noyaux dégénérés en croissant et en anneau. — I, I. Formes en croissant et en anneau dans les phagocytes.

la plus grande partie de ces éléments disparaissent par histolyse, soit dans le sang où les figures en sont d'ailleurs reconnaissables, soit dans les tissus eux-mêmes, la raréfaction des ganglions donnant l'idée d'une fonte cellulaire beaucoup plus considérable que ne le représentent les débris inclus dans les phagocytes.

Malgré cette électivité d'action de la thérapeutique roentgénienne sur les centres de prolifération lymphocytique et par conséquent sur les sources mêmes du processus leucémique, il paraît difficile d'en attendre une médication réellement curative.

Aux doses employées, trop d'éléments échappent à la destruction pour que la repullulation ultérieure en soit toujours possible, et dans les expériences sur les animaux, telles que celles de Heinecke où les irradiations ont été assez intenses et prolongées pour amener la destruction complète des appareils lymphoïdes, la mort à brève échéance a toujours été la conséquence de leur action. Mais comme médication palliative, c'est la plus parfaite que nous possédions actuellement.

II. — TRAVAUX SUR LES ANÉMIES

Lésions de la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse.
(Nos 125, 126, 127, 128, 129.)

Ayant eu l'occasion d'étudier cliniquement, hématologiquement et anatomiquement, en 1884 et 1885, deux cas d'anémie pernicieuse, l'un d'origine gravidique, l'autre d'origine inconnue chez un enfant de 13 ans, nous avions été frappé de ce fait que la seule lésion nette rencontrée à l'autopsie était la transformation totale de la moelle osseuse en moelle rouge. En effet, dans les deux cas, le fémur, scié de haut en bas, était rempli d'une moelle couleur lie de vin, absolument semblable à la pulpe splénique. Histologiquement, la graisse avait complètement disparu et la couleur rouge était due à une prolifération énorme des globules rouges à noyau, accompagnée d'ailleurs d'une prolifération notable des myélocytes et des mégacaryocytes; les autre, organes ne présentaient point d'altérations ni macroscopiques, ni histologiques.

Ces constatations étaient alors nouvelles. Elles sont actuellement classiques et Aubertin, dans son travail sur les anémies graves (où figurent ces deux observations, avec quelques autres plus récentes recueillies dans notre service), a montré que cette prolifération rouge de la moelle osseuse était la règle dans les anémies graves, en dehors de la forme aplastique qui présente d'ailleurs un syndrome hématologique spécial.

Quelle que soit l'interprétation qu'on en donne, ce fait est un des plus importants de l'histoire anatomique et pathogénique de l'anémie pernicieuse.

L'opothérapie médullaire dans l'anémie pernicieuse.
(No 113.)

Nous avons étudié, avec MM. Aubertin et Louis Bloch, l'action de l'opothérapie médullaire dans un cas d'anémie pernicieuse, et, non seulement nous avons montré qu'à l'exclusion de toute autre thérapeutique, l'ingestion de moelle rouge pouvait rapidement améliorer l'état général et l'état du sang, mais de plus nous avons essayé, par une analyse hématologique suivie de très près, de préciser le mécanisme de cette amélioration.

Les premiers signes de l'amélioration de l'état du sang sont les suivants : disparition des mégaloblastes de forme anormale qui sont remplacés par des normoblastes; augmentation du chiffre total des globules à noyau; augmentation des myélocytes et des éosinophiles; leucocytose totale. Du côté des globules rouges, augmentation des microcytes et macrocytes; puis bientôt augmentation du chiffre total des globules.

Après cette première période d'élaboration hâtive et imparfaite, prend place une période où les réactions leucocytaires deviennent banales cependant que disparaissent les signes hématologiques qu'on attribue d'ordinaire à l'anémie pernicieuse. Bientôt les globules nucléés disparaissent complètement du sang circulant et le chiffre globulaire s'élève au-dessus de 3 millions.

Fait intéressant, la valeur globulaire peut rester élevée même alors que le chiffre des globules rouges est remonté presque aux environs de la normale.

En somme, l'opothérapie *renforce* et *régularise* l'effort que la moelle osseuse fait pour combattre l'anémie. Mais il faut que cet effort existe déjà, car, dans certains cas où les globules nucléés sont peu nombreux, l'opothérapie est impuissante. Il en est de même, à plus forte raison, dans la forme aplastique.

Éléments de pronostic dans l'anémie pernicieuse.

(Nos 142-143.)

L'amélioration produite par l'opothérapie médullaire chez les anémiques n'est pas durable le plus souvent, et des rechutes mortelles peuvent survenir. Nous avons étudié ces rechutes et montré qu'on pouvait, en pareil cas, prévoir la gravité de la rechute d'après la formule sanguine. Une forte myélocytose, comme dans une de nos observations ou, au contraire, une proportion élevée de lymphocytes sont signe que l'activité médullaire est déviée ou épuisée et que, par conséquent, les traitements seront sans action.

L'hémoglobine musculaire dans les anémies.

(N° 100.)

Nous avons remarqué que, dans les grandes anémies, on trouve à l'autopsie tous les organes décolorés et extrêmement pâles, mais que cette pâleur est rendue plus frappante encore par la coloration rouge vif des muscles striés (sauf le cœur). Ce fait prouve que l'hémoglobine spéciale qui fait partie intégrante de la fibre musculaire ne participe nullement à l'appauvrissement du sang en hémoglobine et que les deux hémoglobines sont absolument indépendantes l'une de l'autre sans que l'une puisse suppléer l'autre. Des faits expérimentaux confirmatifs de cette indépendance des deux hémoglobines ont été publiés par MM. Camus et Pagniez.

QUATRIÈME PARTIE

MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES

I. — PNEUMOCOCCIES

Dans une série de travaux, nous avons étudié les modalités diverses des infections pneumococciques; leurs multiples localisations, les formes cliniques et les lésions anatomiques qu'elles déterminent, et enfin leurs rapports avec d'autres formes morbides, telles que la grippe, la fièvre typhoïde, la tuberculose, etc.

PNEUMONIE

Grippe et pneumonie en 1886.

(N° 19.)

Nous avons, dans notre thèse inaugurale, étudié les formes diverses de la pneumonie qui, au cours de l'hiver de l'année 1886, avait sévi avec une particulière intensité, et parallèlement à une épidémie de grippe. Nous avons pu ainsi préciser les rapports qui existent entre ces deux formes morbides; et d'autre part, reviser l'histoire de la pneumonie elle-même, tant au point de vue de ses lésions anatomiques, qu'à celui de son agent pathogène, le pneumocoque, alors de connaissance nouvelle et encore discutée.

Rapports de la grippe et de la pneumonie. — L'étude historique des épidémies de grippe, nous a montré son association constante avec la pneumonie. Cette association nous l'observions en 1886, et nous l'avons depuis retrouvée au cours de la grande épidémie de 1889, où des faits semblables à ceux que nous avions décrits trois ans avant, ont été vus et rapportés par tous les médecins.

Nos observations, aussi bien cliniques qu'anatomiques et bactériologiques, nous ont permis de conclure que ces pneumonies de la grippe, sur la nature desquelles on a tant discuté, étaient en réalité de vraies pneumonies, causées par le pneumocoque, et qu'elles se différenciaient des pneumonies communes, non par leur nature, mais seulement par leurs modalités symptomatiques.

Dans les *pneumonies grippales*, l'influence de la grippe se fait sentir en effet par des anomalies nombreuses; anomalie de début; modifications des signes physiques, fonctionnels, généraux; apparence souvent hémorragique de l'expectoration; fugacité

et mobilité des signes physiques; gravité de la dépression nerveuse; comme note plus spéciale, irrégularité de la courbe thermique, présentant des formes rémittentes ou intermittentes, bien différentes de la courbe habituelle si typique et si régulière de la pneumonie franche; enfin tendance de ces pneumonies à revêtir des allures infectantes et à présenter des localisations extra-pulmonaires multiples.

Ces derniers caractères ne sont pourtant pas spéciaux aux pneumonies grippales. Ils se sont rencontrés également parmi les *pneumonies non grippales* observées dans le même temps, et elles aussi avec une fréquence insolite; la multiplicité des cas rendant manifeste l'influence épidémique de la maladie, et leur succession dans des foyers restreints permettant de démontrer ses propriétés contagieuses. Notions banales aujourd'hui, mais qui alors étaient nouvelles, et dont la démonstration appuyée de nombreux exemples, était en outre confirmée par les résultats des recherches bactériologiques, lesquelles étaient d'autant plus nécessaires pour maintenir l'unité étiologique de la maladie que les formes cliniques observées étaient plus nombreuses.

Nous avons ainsi étudié : les formes d'infection suraiguë; les formes graves des alcooliques, des surmenés, des vieillards; les pneumonies latentes; les pneumonies avec localisations extrapulmonaires, pleurale, péricardique, méningée, endocardique, péritonéale; les infections complexes où le pneumocoque est associé à d'autres germes pathogènes, et enfin nous y avons rattaché quelques faits d'infections pneumococciques sans pneumonie, à déterminations pleurales ou péricardiques.

Anatomie pathologique de la pneumonie. — L'examen anatomique de trente et une autopsies nous a permis d'une part de contrôler et de vérifier les notions récentes sur le parasite de la pneumonie, sur son rôle pathogène, et ses rapports avec les altérations qu'il provoque, et d'autre part, d'étudier au point de vue de ses altérations intimes le processus anatomique de l'hépatisation et plus particulièrement de l'hépatisation grise.

Contrairement à l'opinion généralement admise, nous avons montré que l'hépatisation grise ne correspond pas toujours à la suppuration du poumon; que ces deux termes ne doivent pas être pris comme synonymes et que la résolution la plus franche s'effectue dans des poumons dont l'apparence macroscopique est celle de l'hépatisation grise. Nous avons donc décrit séparément l'hépatisation grise non suppurée et la suppuration de la pneumonie.

L'hépatisation grise non suppurée correspond à la résolution normale de la pneumonie. Nous avons montré que cette résolution s'effectue sous l'action des cellules migratrices, qui fragmentent, dissolvent et englobent la fibrine de l'exsudat, décrivant ainsi complètement les phénomènes de la résorption phagocytaire, à une époque où ni le mot, ni la chose n'étaient connus, pour cette lésion tout au moins. Et nous avons suivi ensuite les voies d'élimination par lesquelles ces cellules reconnaissables aux granulations réfringentes dont elles sont chargées, quittent le poumon et le débarrassent des reliquats de l'hépatisation. Nous les avons retrouvées en effet, d'une part dans les voies lymphatiques, et jusqu'aux ganglions du hile, et d'autre part dans les crachats, où elles peuvent se reconnaître longtemps après la cessation des phénomènes fébriles et la défervescence de la pneumonie. Parallèlement nous avons suivi les phénomènes de la rénovation des épithéliums alvéolaires.

Nous avons distingué plusieurs formes d'*hépatisation grise suppurée*; la forme

de suppuration en foyers circonscrits, déterminée par une infection streptococcique surajoutée; la forme de suppuration avec ramollissement purulent diffus, des formes avec prolifération épithélialé exagérée ou encore avec dégénérescence des cellules de l'exsudat.

La coexistence de lésions anciennes et notamment de bronchite chronique et de sclérose pulmonaire donne à la maladie une tendance particulière à affecter la forme de *bronchopneumonie* à noyaux multiples, l'agent microbien restant le même; ou à s'accompagner de lésions œdémateuses étendues et attribuables elles aussi, à l'action du même germe pathogène.

La participation des lymphatiques et du tissu conjonctif sous-pleural et périlobulaire donne à certains cas une grande ressemblance avec la forme de *péripneumonie* observée en d'autres infections. Ces lésions peuvent en outre être le point de départ de *sclérose pulmonaire*.

Les conclusions de notre thèse relative à la nature de la pneumonie grippale, ont été pleinement confirmées depuis dans les nombreux travaux suscités par l'épidémie de grippe de 1889-90; travaux qui concordent à montrer que les pneumonies de la grippe sont de nature pneumococcique.

Œdèmes pneumococciques du poumon.

(N°s 19 et 132.)

Outre la détermination pneumococcique, le pneumocoque peut produire dans le poumon des lésions purement œdémateuses, soit associées à la pneumonie, soit indépendantes, et correspondant vraisemblablement pour une part aux formes cliniques de la congestion pulmonaire. Cependant tous les œdèmes du poumon au cours de la pneumonie ne relèvent pas du même mécanisme, et il en est notamment d'imputables aux troubles du fonctionnement cardiaque.

Dans les faits que nous avons observés, ou du moins dans ceux où nous avons pu vérifier anatomiquement la nature œdémateuse des lésions pulmonaires, il nous a paru que cette modalité était en rapport avec une modification antérieure du parenchyme pulmonaire par des processus chroniques de bronchite et de sclérose. Enfin nous avons comparé cette forme de l'infection aux phénomènes œdémateux que l'infection pneumococcique détermine habituellement dans le tissu cellulaire chez la souris.

Bronchite capillaire à pneumocoques.

(N° 34.)

Le pneumocoque peut non seulement réaliser en dehors du poumon des lésions et des affections indépendantes de toute pneumonie, mais dans le poumon même la pneumonie n'est pas la seule forme morbide sous sa dépendance. Il peut déterminer des broncho-pneumonies où la lésion bronchique présente une importance au moins égale, sinon supérieure à celle des noyaux d'hépatisation; ceux-ci peuvent même manquer complètement; l'affection pneumococcique est alors une simple bronchite, bronchite capillaire à exsudat muco-purulent, sans produits fibrineux et sans hépatisation. Ces formes se rencontrent dans des poumons antérieurement

altérés, et la bronchite capillaire a seulement été observée dans la phtisie pulmonaire chronique ulcéreuse, à titre d'infection secondaire surajoutée à l'infection tuberculeuse primitive. Elle réalise un type bien déterminé, parmi les très nombreuses infections secondaires, encore mal connues, qui modifient si profondément la marche de la tuberculose pulmonaire chronique.

Cliniquement cette bronchite capillaire se présente avec des modalités variées.

Elle peut, par les phénomènes généraux qu'elle détermine, masquer les signes de la tuberculose pulmonaire préexistante.

Elle peut modifier, en les aggravant, les symptômes d'une phtisie galopante.

Elle peut évoluer silencieusement sans attirer l'attention.

C'est une complication toujours grave, et qui le plus souvent entraîne la mort à brève échéance.

Anatomiquement, on trouve à la fois des lésions de tuberculose pulmonaire à la troisième période, et une bronchite capillaire purulente plus ou moins généralisée, occupant les parties du poumon respectées par la tuberculose et ne s'accompagnant ni d'hépatisation ni de splénisation. L'examen histologique confirme l'intégrité du parenchyme, et la limitation des lésions à la paroi bronchique.

L'examen des crachats pendant la vie, de l'exsudat bronchique après la mort, y montre les pneumocoques en grand nombre. Les cultures et l'inocutalion aux animaux permettent d'identifier sûrement ces parasites.

L'association habituelle du pneumocoque à d'autres parasites, tels que le streptocoque, le bacille de Friedlander, et les staphylocoques blanc ou jaune, peut rendre compte de la forme particulière de l'infection.

La bronchite capillaire à pneumocoques est d'ailleurs une des infections secondaires les plus fréquentes chez les débilités et les cachectiques. Et nous avons montré dans nos études sur les cancers (157) que c'était une des modalités infectieuses que l'on rencontrait le plus souvent comme terminaison de ces formes morbides.

Pneumococcie pseudo-membraneuse broncho-pulmonaire.

(N° 105.)

C'est chez un enfant de 2 ans que nous avons observé une forme de bronchite pseudo-membraneuse caractérisée cliniquement par des accès de suffocation au cours desquels étaient rejetés des moules fibrineux arborescents représentant la presque totalité des ramifications bronchiques de tout un lobe pulmonaire. L'examen bactériologique de ces produits nous a permis d'y déceler la présence du pneumocoque. L'affection, qui paraissait fort tenace, durant déjà depuis plus de deux mois, fut cependant rapidement modifiée par l'administration d'iode à petite dose, sous forme de sirop iodotannique, et la guérison fut définitive.

Angine pseudo-membraneuse à pneumocoques.

(N° 40.)

C'est là une détermination locale de l'infection pneumococcique que nous avons étudiée avec M. le professeur Jaccoud, qui a rapporté le résultat de nos examens

histologiques et bactériologiques dans les leçons cliniques qu'il a consacrées à cette affection. L'apparence clinique était tout à fait celle de l'angine diphtérique, et sans le contrôle bactériologique tout diagnostic eût été impossible. Il était cependant d'autant plus important que cette forme morbide n'avait pas encore été décrite. Et que même à ce moment, où l'on faisait avec les nouvelles méthodes bactériologiques la revision des angines pseudo-membraneuses, on ne connaissait pas encore la possibilité des facteurs microbiens multiples pouvant intervenir pour produire ces lésions.

Pneumococcie pharyngée ulcéreuse.

(N° 174.)

Dans ce cas, nous avons eu affaire à une autre modalité de l'infection pneumococcique du pharynx, se montrant comme une inflammation suppurative et ulcéreuse, avec jetage nasal, ulcérations pharyngées et même labiales, et paraissant plutôt en rapport avec la débilité du sujet, un enfant de 15 mois, athrepsique, qu'avec une virulence particulière du germe.

Inflammation pneumococcique du sinus frontal.

(N° 36.)

Cette localisation, tout à fait comparable aux otites à pneumocoque, fut vraisemblablement la conséquence d'un coryza pneumococcique. Développée chez un adulte vigoureux, elle évolua comme une lésion locale et guérit facilement.

Méningites pneumococciques.

(N°s 19, 83-84.)

La localisation méningée de l'infection pneumococcique se rencontre le plus souvent, en même temps que des déterminations multiples sur le poumon, le cœur, les plèvres, les jointures, comme manifestation en somme d'une infection pneumococcique généralisée, et nous avons publié plusieurs observations de ce genre (19-83) mais elle peut aussi (84) se présenter avec les allures d'une méningite cérébro-spinale primitive et sans autre localisation pneumococcique antécédente.

Dans le fait que nous en avons publié, pourvu du contrôle de l'examen bactériologique et expérimental, nous avons pu cliniquement étudier les formules cytologiques de l'exsudat, à polynucléaires prédominants, et sanguines avec leucocytose marquée. Anatomiquement nous avons donné une description des lésions histologiques de la méningite consistant essentiellement en une infiltration fibrino-purulente de la pie-mère, avec intégrité relative de sa surface externe, infiltration lymphocytique dans l'épaisseur même de la membrane et polynucléaires abondants au contraire dans l'exsudat du cavum. Les leucocytes ne semblent aucunement pénétrer la substance nerveuse qui paraît relativement indemne.

Cliniquement, l'affection méningée primitive présente une analogie frappante avec la pneumonie, même début brusque, sans prodromes, chez un sujet en pleine santé;

même température en plateau; même éruption d'herpès vers le 6[e] jour; terminaison fatale au bout de 8 jours. C'est en somme exactement l'évolution de la pneumonie grave.

Pleurésies pneumococciques.

(N[os] 19 et 43.)

Les formes pleurales de l'infection pneumococcique peuvent être séreuses, fibrineuses ou purulentes, para ou méta-pneumococciques ou entièrement indépendantes de la pneumonie. Nous avons dans notre thèse rapporté des exemples de ces diverses formes.

Dans un cas de pleurésie purulente à pneumocoques, nous avons constaté, par l'examen du pus retiré par l'opération de l'empyème, son association avec le colibacille.

Péricardite à pneumocoques.

(N[os] 19 et 42.)

Nous avons également publié des observations de péricardites à pneumocoques. Dans un cas de péricardite pneumococcique primitive, développée chez une malade brightique, l'exsudat présentait des apparences hémorragiques, autrefois décrites comme péricardites brightiques, et nous avons émis l'hypothèse que ces faits anciens pouvaient, dans nombre de cas, relever d'une infection pneumococcique, ce germe étant particulièrement fréquent comme agent d'infection ultime chez les cacheetiques.

Péritonite primitive à pneumocoques de l'adulte.

(N[os] 76, 78, 134.)

C'est là une localisation rare de l'infection pneumococcique, beaucoup plus rare chez l'adulte que chez l'enfant, car au moment où nous en avons publié nos deux premières observations, dont l'une d'ailleurs remontait à l'année 1892, il n'existait que deux cas semblables dans la littérature.

Chez l'adulte, cette forme paraît en outre fort grave. Sur nos quatre malades un seul a guéri, parce que chez lui la localisation des lésions se présentait avec les mêmes apparences que chez l'enfant, en péritonite enkystée, accessible à l'intervention chirurgicale, qui en effet fut curative. Dans les trois autres, l'affection se présente avec une gravité particulière tenant soit à la diffusion des lésions péritonéales, soit à la complication d'accidents d'infection générale, thromboses artériettes multiples, gangrène des membres et ramollissement du cerveau, soit encore à l'existence d'une organopathie grave antérieure, une cirrhose, dont l'ascite avait été secondairement infectée par le pneumocoque.

D'après ces faits, nous avons cru pouvoir décrire les types cliniques principaux de cette forme morbide :

1° Une forme enkystée, la plus semblable aux formes infantiles, et qui, comme elles, peut, opérée à temps, être susceptible de guérison ;

2° Une péritonite purulente aiguë généralisée rapidement mortelle;

3° Dans une troisième forme, la localisation péritonéale généralisée ou circonscrite passe au second plan de la scène morbide, l'infection pneumococcique se diffuse dans l'organisme, et la mort est la conséquence des autres localisations, méningite, pleurésie ou péricardite, thromboses artérielles multiples;

4° Enfin, l'infection pneumococcique du péritoine apparaît comme complication à la phase cachectique d'une organopathie viscérale, favorisée sans doute dans sa localisation par l'ascite cirrhotique qui l'avait précédée.

Thrombose pneumococcique et artérites infectieuses.

(N° 76.)

Nous avons au cours d'une infection pneumococcique généralisée, et dont le point de départ était une péritonite primitive à pneumocoques, observé des thromboses multiples des artères des membres et du cerveau. Si l'examen des artères des membres thrombosées depuis un temps déjà assez long ne permettait pas de trancher la question d'origine des lésions, la thrombose sylvienne toute récente permettait une telle démonstration. Elle était à son centre formée d'une agglomération leucocytique, d'un caillot blanc, rempli de pneumocoques, décelables par l'ensemencement et par l'examen histologique. Ce caillot microbifère était d'ailleurs entouré de coagulations cruoriques plus récentes: il n'y avait à ce moment aucune réaction de la paroi, pas trace d'artérite. Et nous en avons pu conclure que dans ces faits dont l'histoire clinique correspondait exactement à ce que l'on décrit habituellement sous le nom d'artérites infectieuses, il s'agissait en réalité d'une thrombose primitive, due à l'arrêt dans les vaisseaux d'un agglomérat leucocytique périmicrobien, d'une thrombose infectieuse, les phénomènes de végétation de la paroi artérielle constituant l'artérite ne survenant que plus tard, et comme réaction suscitée par l'influence irritative du caillot microbifère et de la coagulation sanguine qu'il a provoquée.

Parotidite à pneumocoques.

(N° 65.)

La parotidite à pneumocoques, même suppurée, même survenant comme infection secondaire chez un cachectique, est susceptible de guérir. C'est du moins ce que nous avons observé dans un cas de parotidite double survenue à une phase avancée de l'évolution d'une cirrhose atrophique. En pressant sur les glandes on faisait sourdre du pus par le canal de Sténon. Ce pus renfermait du pneumocoque. L'évolution fut bénigne et ne nécessita pas d'intervention chirurgicale. Le traitement consista en antisepsie buccale avec expression quotidienne du pus contenu dans la glande, et amena en quelques jours la résolution.

La pneumonie du fœtus.

(N° 151.)

La pneumonie du fœtus constitue un chapitre dans l'étude de l'hérédité infectieuse, assez peu connu encore en raison du nombre restreint des faits publiés.

Dans le fait qui a servi de base à notre étude, nous avons vu une femme atteinte de pneumonie grave transmettre à son fœtus non seulement l'infection pneumococcique mais encore une forme similaire de cette infection. Le fœtus encore contenu dans l'utérus a fait une pneumonie semblable à la pneumonie de sa mère, et il a succombé à cette pneumonie au cours de la gestation, sa mort ayant précédé l'accouchement. Et la démonstration en est d'ailleurs appuyée outre les phénomènes cliniques et les constatations anatomiques macroscopiques par l'étude histologique des lésions qui nous les a montrées conformes aux lésions pneumoniques de l'adulte et par l'étude bactériologique qui nous a permis de mettre en évidence l'agent pathogène, le pneumocoque.

Des observations antérieurement publiées, notre cas est le seul où l'enfant soit venu au monde après sa mort, l'évolution de la pneumonie tout entière s'étant passée dans l'utérus.

Dans tous ces faits, la transmission de l'infection pneumococcique de la mère au fœtus s'explique parfaitement. Et nous savons, en effet, que dans toutes les infections généralisées sanguines, le passage des germes à travers le placenta s'observe communément. Pour le pneumocoque, notamment, cela s'observe aussi bien en pathologie humaine qu'expérimentalement chez les animaux de laboratoire (Netter).

Mais on peut se demander le pourquoi de la localisation pneumococcique, similaire chez le fœtus et chez la mère.

Dans la contagion pneumonique habituelle, la localisation du pneumocoque sur l'appareil respiratoire s'explique en effet par le mode de l'infection pénétrant très vraisemblablement par cet appareil, qui se trouve ainsi le premier exposé sur le passage des germes, et fournissant le terrain de fixation de la colonie initiale.

Mais dans l'infection sanguine du fœtus il n'en est pas de même.

Quand l'enfant a vécu un certain temps après l'avortement, on pourrait encore se demander si l'infection ne serait pas contemporaine de la naissance, ou bien si, l'infection sanguine effectuée dans l'utérus, les modifications profondes qui se passent dans l'appareil pulmonaire, du fait de l'établissement de la respiration, ne seraient pas en cause dans la fixation de l'infection sur le poumon.

Mais notre cas, où la pneumonie tout entière a évolué dans l'utérus, montre l'insuffisance de ces explications.

On peut encore admettre une prédilection du pneumocoque, déjà cultivé dans un poumon, pour un terrain similaire. Mais, justement, les conditions biologiques du poumon de la mère et de celui du fœtus paraissent tellement différentes qu'il serait difficile d'admettre une identité de terrain.

La débilité héréditaire de l'organe pulmonaire serait à vrai dire appuyée, dans notre observation, des commémoratifs rapportés par la malade, qui aurait perdu plusieurs enfants de broncho-pneumonie. Nous n'avons, il est vrai, que des renseignements trop vagues sur ce point pour être assurés de la réalité du fait.

Aussi, proposons-nous volontiers une autre hypothèse, qui nous paraît rendue vraisemblable par l'analogie que nous pouvons trouver entre les faits qui nous occupent, de localisation similaire d'une même infection chez l'enfant et chez la mère, et les relations mises en évidence par les observations et les expériences de Charrin, entre les altérations des organes maternels et fœtaux au cours de la gestation.

Charrin a montré que la lésion d'un organe maternel retentissait sur l'organe similaire du fœtus encore contenu dans l'utérus. Pour le foie notamment, il a obtenu, expérimentalement, la démonstration de cette influence, et il a admis que les altérations de l'organe maternel provoquent la mise en circulation et la transmission dans l'organisme du fœtus d'hépatotoxines ou « lysines » électives altérant le foie du fœtus.

Une semblable action ne peut-elle être admise pour le poumon, et les substances pneumotoxiques, élaborées au cours de la pneumonie de la mère ne pourraient-elles, transmises par la circulation dans l'organisme du fœtus, déterminer dans l'organe similaire, dans le poumon, des troubles cellulaires ou des modifications circulatoires créant un lieu de moindre résistance, permettant la fixation des germes en circulation?

C'est là une question qu'il nous paraît intéressant de poser, à laquelle notre observation nous semble donner une réponse positive, mais dont la démonstration complète demanderait évidemment des faits plus nombreux et des recherches expérimentales multipliées.

II. — GRIPPE

Nature de la grippe et associations morbides.

(Nos 19, 35, 111-112.)

Nous avons particulièrement étudié les rapports de la grippe avec les infections pneumococciques, et dans nos divers travaux nous avons même attaché une telle importance à la présence du pneumocoque dans les infections dites grippales que nous avons pensé qu'il pouvait dans nombre de cas être réellement l'agent pathogène causal de ces formes morbides.

Mais nous ne lui attribuons pas une importance exclusive, et sans admettre un parasite unique et spécifique de l'infection grippale, nous pensons que la grippe peut être considérée comme un complexus infectieux causé par les microbes commensaux de l'organisme, de virulence accrue, probablement sous l'influence de conditions cosmiques et devenus infectants et contagieux par suite de cet accroissement de leur virulence. Nous pensons aussi qu'au premier rang de ces microbes il faut placer le pneumocoque, tout en reconnaissant l'importance éventuelle de son association avec les streptocoques, streptobacilles, pneumobacilles, tétrades et tétragènes, etc.

Cette opinion nous l'avons tirée non seulement des faits que nous avions observés, mais aussi de l'histoire de la maladie et de l'étude des épidémies antérieures. Là, il est vrai, on ne pouvait invoquer des recherches bactériologiques qui n'existaient pas alors, mais on retrouve dans la mention des lésions anatomiques, comme dans celle des symptômes observés, les caractères manifestes des inflammations pneumoniques constamment associées aux épidémies de grippe dont elles constituaient d'ailleurs toute la gravité. C'est ce que notamment prouvait manifestement l'histoire de l'épidémie de 1837, la plus remarquable des épidémies antérieures. Et il nous semblait impossible de ne pas voir dans cette association constante une relation de causalité.

Ce que nous avions observé en 1886 et décrit dans notre thèse, nous l'avons retrouvé en 1889. Les constatations bactériologiques que nous avons faites, à ce moment, dans le service de clinique médicale de la Pitié auquel nous étions attaché, ont été rapportées par le professeur Jaccoud dans ses leçons et aussi dans une communication qu'il fit à l'Académie de médecine (février 1890). Et nos examens ultérieurs jusqu'à ceux des dernières épidémies nous ont toujours confirmé dans cette idée que la grippe est constituée par l'exaltation de la virulence des microbes commensaux et qu'entre tous le plus important par ses effets est le pneumocoque.

Formes et accidents nerveux de la grippe Méningisme et puérilisme mental chez une hystérique à l'occasion d'une grippe.

(N° 114.)

Au cours d'une épidémie de grippe, nous avons observé chez une jeune femme présentant des stigmates hystériques nets, un ensemble symptomatique assez spécial. L'affection dont elle fut atteinte évolua d'abord comme une grippe à forme nerveuse, accompagnée d'un syndrome méningé des plus complets; puis au début de la convalescence, nous vîmes se produire chez elle des troubles mentaux revêtant la forme décrite par M. Dupré sous le nom de puérilisme mental.

Dans le polymorphisme des formes nerveuses de la grippe, il faut, croyons-nous, faire une part importante aux tares névropathiques antérieures; et l'hystérie, dans des cas assez fréquents, semble devoir être invoquée pour expliquer bon nombre de ces accidents. C'est ainsi que nous avons observé, au cours de la même épidémie, deux autres malades qui ont présenté une céphalée assez persistante pour suggérer l'idée d'une détermination méningée. Or, dans ces deux cas encore, nous pûmes relever l'existence de stigmates hystériques permettant un tout autre diagnostic et un pronostic plus favorable vérifié, en effet, par l'évolution ultérieure.

Grippe. Ses rapports avec la fièvre typhoïde.

(N°s 67 et 74.)

Dans deux cas que nous avons publiés, et à propos dequels nous avons fait allusion à plusieurs autres inédits, nous avons observé la succession d'une double évolution morbide de grippe et de fièvre typhoïde. Grippe d'abord, avec fièvre légère, absence de séro-agglutination, absence de réaction diazoïque, et phénomènes de catarrhe des muqueuses, puis fièvre typhoïde débutant par une ascension thermique qui relève la courbe redevenue normale, et évolue ensuite avec tous ses

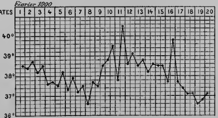


Fig. 80. — Fièvre typhoïde précédée de grippe.

signes caractéristiques. Ce sont des faits sur lesquels Potain avait autrefois attiré l'attention. Une courbe que nous en avons donnée paraît particulièrement démonstrative des deux évolutions morbides successives.

III. — STREPTOCOCCIES

Infection hépatique secondaire à streptocoques chez un phtisique.

(N° 38.)

Chez un malade, dont l'histoire clinique rappelait le complexus morbide décrit par M. le professeur Hutinel chez les tuberculeux alcooliques (fièvre, ictère, tuméfaction douloureuse du foie), on trouvait à l'examen histologique du foie, outre des lésions de tuberculose miliaire disséminées, des amas de cellules migratrices autour des petits vaisseaux, et dans ceux-ci étaient accumulés des streptocoques en grand nombre. La culture du suc hépatique et de la bile permit en outre de caractériser le parasite qui se retrouvait aussi à la surface et dans les tissus altérés des ulcérations intestinales. Il s'agissait donc d'un ictère infectieux dû à la contamination du foie par des parasites vraisemblablement pénétrés au niveau des ulcérations de l'intestin.

Endocardite végétante de l'érysipèle.

(N° 41.)

Dans une endocardite végétante développée au cours d'un érysipèle de la face, chez une malade soignée dans le service du professeur Jaccoud, dont nous étions alors le chef de laboratoire, nous avons décelé la présence du streptocoque, identifié par les cultures et les inoculations. Ce fait publié en 1891 dans une leçon clinique de notre maître, était alors la première démonstration bactériologique de la nature streptococcique de l'endocardite végétante de l'érysipèle, admise jusque-là seulement théoriquement, mais non encore vérifiée.

Rapports des suppurations streptococciques avec l'érysipèle.

(N°s 50 et 62.)

Nous avons observé le développement d'inflammations érysipélateuses des téguments consécutivement à des inoculations accidentelles, avec du pus streptococcique.

Dans un premier cas, la piqûre pratiquée au doigt avec une pipette contenant un pus provenant d'une salpingite suppurée à streptocoques, fut suivie 24 heures après d'un érysipèle du doigt avec lymphangite, engorgement ganglionnaire, frissons et fièvre, et guérison rapide.

Dans le second cas, le pus provenait d'une pleurésie purulente à streptocoques, et fut inoculé à l'oreille par grattage, il s'ensuivit un érysipèle de la face, à forme

extensive et migratrice. Les recherches bactériologiques que nous avons pratiquées dans ce second cas nous ont montré que ce streptocoque était relativement peu virulent, pour les souris tout au moins.

IV. — COLIBACILLOSES

La banalité du coli-bacille a rendu sceptique sur sa valeur pathogène; il est en effet un des germes qui se mobilisent avec la plus grande rapidité dans les cadavres, et même très vraisemblablement dès la phase agonique. Aussi nous avons cherché à nous rendre compte par l'ensemencement des viscères dans un grand nombre des cas, de l'importance de cette *dissémination cadavérique du coli-bacille*. Ces recherches dont un résumé a paru dans la thèse de M. Macaigne sur le *bacterium coli commune* nous avaient montré qu'en hiver, dans nombre de cas, les organes étaient stériles, et que dans tous les cas où il y avait eu pendant la vie une affection intestinale, même une simple diarrhée, l'envahissement était au contraire habituel (44).

Relativement à la valeur pathogène du coli-bacille, nous attachions une grande importance à sa virulence chez les animaux, et c'est en tenant compte de ce caractère que nous avons cru pouvoir lui attribuer le rôle principal, dans des cas d'*entérite urémique* (45), d'*entérite subaiguë fébrile*, suivie d'avortement et de *péritonite généralisée à coli-bacille* (47), d'*entérite cholériforme*, où, en outre de la très grande virulence du parasite, on pouvait invoquer à l'appui de sa valeur pathogène sa présence exclusive dans le contenu intestinal, sans mélange d'autres germes (46).

Nous lui avons également attribué un cas d'*ictère grave secondaire*, survenu comme terminaison d'un ictère chronique lithiasique durant depuis 14 ans (48), et un cas d'*endaortite végétante*, où chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire, nous avons trouvé implantée sur la paroi de l'aorte à 2 centimètres au-dessus des valvules, une végétation de 3 centimètres de longueur dans laquelle le seul microbe rencontré aussi bien à l'examen histologique qu'à la culture, était le coli-bacille (49).

Si ces faits où les constatations bactériologiques furent pratiquées sur le cadavre, peuvent prêter à la critique, ils reçoivent néanmoins confirmation de ceux où l'ensemencement du sang ou des liquides pathologiques a pu être pratiqué pendant la vie et avant la phase agonique.

Ainsi, dans un cas de *pleurésie purulente interlobaire* et qui d'ailleurs a été suivi de guérison, le pus retiré par l'opération de l'empyème renfermait à la fois le pneumocoque et le coli-bacille (43).

De même, nous avons, au cours d'une *colique hépatique* (*Colique hépatique avec septicémie colibacillaire*) (182) qui s'accompagnait de fièvre intense avec phénomènes généraux infectieux, pratiqué au moment où les accidents étaient les plus graves, un ensemencement du sang qui nous a fourni une culture pure de coli-bacille. La fièvre est tombée peu après, et la malade a complètement guéri.

La fièvre qui survient au cours de la colique hépatique était autrefois attribuée

par Charcot à l'introduction dans le sang d'un poison morbide pyrétogène, résultant d'une altération du liquide biliaire. Elle est actuellement rattachée à une septicémie par infection biliaire, d'où le nom de fièvre bilio-septique que lui a donné M. Chauffard. Mais, quoique universellement admise, cette septicémie a été bien rarement démontrée, c'est ce qui fait l'intérêt de notre observation. Elle nous permet en outre d'authentifier rétrospectivement notre précédente observation d'ictère grave lithiasique où les prélèvements bactériologiques avaient été purement cadavériques.

V. — ENTÉROCOCCIES

Nous avons décrit plusieurs formes morbides dans lesquelles l'agent pathogène était l'entérocoque de Thiercelin.

Laryngite aiguë phlegmoneuse à entérocoques. — L'affection dans le premier cas que nous avons observé (80) avait évolué avec une rapidité foudroyante, le malade était mort en entrant à l'hôpital avant qu'aucun secours pût lui être porté. Les lésions étaient celles d'une laryngite phlegmoneuse, avec infiltration purulente du larynx, des replis aryténo-épiglottiques, de l'épiglotte. Dans toutes ces parties les entérocoques se rencontraient en grand nombre; ils se trouvaient également dans le sang du cœur; il y avait donc en outre de la lésion locale une septicémie généralisée. Nous avons identifié le parasite par la culture et l'inoculation.

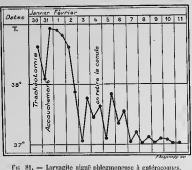


Fig. 81. — Laryngite aiguë phlegmoneuse à entérocoques. Trachéotomie. Accouchement prématuré.

Et nous avons pensé que cette forme morbide, nouvelle quant à la constatation bactériologique, correspondait en réalité au plus grand nombre des laryngites phlegmoneuses antérieurement décrites.

Nous en avons d'ailleurs observé un second cas (149) survenu chez une femme enceinte de huit mois.

L'affection se présentait avec les mêmes phénomènes de suffocation intense et rapide. Mais une trachéotomie pratiquée à temps sauva la vie de la malade. La constatation de l'entérocoque fut faite avec les produits de l'expectoration, mais nous eûmes en outre la preuve de l'infection sanguine, car cette femme accoucha prématurément d'un enfant qui mourut sans avoir respiré. L'ensemencement du sang du cœur de cet enfant nous donna également des cultures d'entérocoque.

Plusieurs cas de septicémie à entérocoque ont déjà été publiés, mais notre

observation est la première, croyons-nous, où cette infection a provoqué l'avortement et où l'entérocoque a été directement constaté dans le sang du cœur du fœtus.

Pleurésie purulente à entérocoques.

(N° 135.)

Nous avons observé un cas de pleurésie purulente dans laquelle nous avons rencontré comme unique germe pathogène l'entérocoque de Thiercelin. Et nous n'avons trouvé dans les travaux consacrés à l'histoire de ce parasite aucune mention antérieure d'une semblable détermination morbide.

Il nous a paru curieux de voir dans notre observation que l'évolution clinique de cette pleurésie purulente à entérocoque présentait en somme une allure intermédiaire à celle de la pleurésie purulente à pneumocoque et de la pleurésie purulente à strepto-

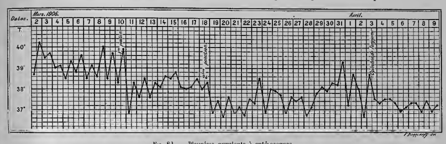


Fig. 82. — Pleurésie purulente à entérocoques.

coque. Tout comme les caractères morphologiques et les modalités de culture du germe en cause sont également ressemblants à ceux du pneumocoque et du streptocoque avec plus ou moins de l'un ou de l'autre.

Début ni franchement bruyant et rapide, ni tout à fait lent, marqué surtout avec de petits frissons répétés par un point de côté extrêmement intense, mais progressivement développé. État général grave et dyspnée tout d'abord hors de proportion avec l'abondance de l'épanchement.

Cessation de tous les phénomènes fébriles et généraux après ponction, mais reproduction rapide du liquide ramenant le cortège des mêmes accidents.

Et de nouveau, disparition complète de tous les phénomènes fébriles, reprise de l'appétit, euphorie, bien-être général à la seconde ponction.

Et malgré tout, reprise tenace de l'épanchement. Enfin, après l'évacuation totale du liquide et surtout des paquets de fibrine imbibés de pus qui doivent être pour beaucoup dans la persistance de la reproduction du liquide, cessation définitive du processus et retour rapide à l'état de santé.

Il y a dans ces symptômes et dans cette évolution quelque chose de l'une et de l'autre formes de suppurations pleurales pneumococcique et streptococcique.

L'intensité des phénomènes douloureux du début rappelle assez bien les infections pneumococciques, de même la disparition complète non seulement de la température fébrile, mais encore des symptômes généraux, après chaque ponction et durant quelques jours; l'apyrexie définitive, l'amélioration rapide et continue après l'opération de la thoracotomie sont aussi à rapprocher de la marche identique des empyèmes pneumococciques. Mais la tendance à la reproduction du liquide, récidivé après deux ponctions successives, sa purulence accrue après chacune d'elles et la réapparition parallèle des accidents fébriles et généraux montre une ténacité de l'infection plus en rapport avec les formes de pleurésies streptococciques.

D'où comme conclusion thérapeutique, la nécessité d'une intervention chirurgicale, grâce à laquelle le pronostic peut être considéré comme favorable.

Pseudo-rhumatisme infectieux à entérocoques.

(N°s 131 et 133.)

Il s'agit dans ce cas d'une infection générale avec déterminations articulaires suppurées dans lesquelles fut trouvé l'entérocoque. Bien que ce parasite ait été par quelques auteurs MM. Triboulet et Coyon, notamment, regardé comme l'agent pathogène du rhumatisme articulaire aigu, nous n'avons pas voulu considérer ce fait comme un rhumatisme vrai, mais bien comme un pseudo-rhumatisme infectieux entièrement différent des affections proprement rhumatismales.

Infection méningée par l'entérocoque. Infection méningée sans méningite.

(N° 167.)

Dans ce cas, avec un syndrome méningitique assez nettement dessiné, débutant brutalement par une perte de connaissance et se caractérisant ensuite par la raideur de la nuque, les tremblements musculaires, le signe de Kernig, la torpeur cérébrale, etc., il ne s'est produit, ainsi que nous l'a prouvé l'examen anatomique et microscopique des centres nerveux et de leurs enveloppes, aucune inflammation des méninges, aucune réaction à l'infection dont ces symptômes accusaient la présence et qui s'est trouvée, en effet, démontrée par la constatation de microbes dans le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction pendant la vie et dans les diverses régions encéphaliques et médullaires ensemencées à l'autopsie. Ces microbes isolés et cultivés nous ont fourni les caractères de l'entérocoque de Thiercelin.

Nous avons eu, en somme, des symptômes de méningite, une infection authentiquement méningée et pas de lésions de méningite.

Cette infection des méninges était vraisemblablement la conséquence de la broncho-pneumonie que nous avons en même temps constatée chez notre malade.

Il est d'ailleurs facile de concevoir qu'en raison de l'âge (76 ans), de la débilité du malade, porteur de tares viscérales multiples, athéromasie généralisée, dégénérescence graisseuse du foie, néphrite scléreuse avancée, les réactions de défense organique aient à peu près complètement fait défaut en dehors du siège primitif de l'infection.

Et le fait plus particulièrement intéressant de notre observation consiste juste-

ment dans la démonstration de cette infection méningée, se traduisant cliniquement par des signes de méningite, sans qu'anatomiquement, aussi bien à l'examen histologique qu'à l'œil nu, on puisse trouver trace de méningite.

Une semblable action de microbes agissant localement sur les centres nerveux, sans déterminer d'altérations anatomiques appréciables, pourrait sans doute être invoquée pour expliquer bien des accidents nerveux observés au cours des infections. Dans la pneumonie notamment, les paralysies sans lésions, attribuées à l'hystérie, s'expliqueraient mieux, croyons-nous, de cette manière.

VI — FIÈVRE TYPHOIDE

Orchite typhique suppurée.

(N° 37.)

Nous avons chez un malade dans le décours d'une fièvre typhoïde observé la production d'une suppuration testiculaire uniquement causée par le bacille typhique. Le fait était intéressant à l'époque, puisqu'il constituait une des premières observations de cette complication avec identification du germe, et aussi comme exemple des propriétés pyogéniques encore peu connues de ce parasite.

Sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.

(N° 57.)

Recherches de contrôle sur la valeur diagnostique de la séro-réaction de Widal faites, peu de temps après ses premières publications et confirmatives des résultats, qu'il avait annoncés.

Pleurésie typhoïdique.

(N° 59.)

Dans un cas de fièvre typhoïde compliquée de pleurésie droite avec épanchement abondant, nous avons constaté que tandis que le sérum sanguin donnait la réaction agglutinative de Widal très nettement, cette réaction faisait entièrement défaut avec le liquide de l'épanchement. Il s'agissait pourtant bien d'une pleurésie typhoïdique et non d'une complication infectieuse surajoutée, car ce liquide donna par culture des colonies typiques de bacille typhique.

VII. — TUBERCULOSE

Recherche du bacille dans l'urine.

(N° 4.)

Dans les années qui ont suivi la découverte du bacille de la tuberculose il était intéressant de rechercher la présence des bacilles dans tous les excréta des malades.

C'est ce qui faisait l'intérêt de cette constatation de bacilles chez un malade atteint de tuberculose des voies urinaires.

Ulcérations tuberculeuses du vagin et de la vessie.

(N° 13.)

Histoire clinique et étude histologique d'un cas de tuberculose pulmonaire, avec amyloïde généralisé des viscères, et ulcérations tuberculeuses récentes du vagin et de la vessie.

Endométrite et Salpingites tuberculeuses.

(N° 30.)

Deux observations de salpingite tuberculeuse avec transformation caséeuse des organes. L'une s'accompagnait d'une lésion assez rare, une tuberculose récente de la muqueuse utérine consistant en granulations disséminées miliaires, à peine caséeuses, et ressemblant assez bien aux lésions obtenues expérimentalement par l'injection de cultures des bacilles dans la cavité utérine. L'infection paraissait d'ailleurs s'être effectuée par un mécanisme analogue, par ensemencement à la surface de la muqueuse des bacilles venus de la trompe.

Ulcère tuberculeux des lèvres.

(N° 39.)

L'ulcération tuberculeuse des lèvres se rattache à l'histoire de la tuberculose buccale. C'est une localisation assez rare, mais qu'il importe de bien connaître.

Nous avons eu l'occasion d'étudier en collaboration avec M. Troisier, un cas de ce genre dont nous avons pu faire l'examen histologique.

L'ulcère siégeait au niveau de la commissure gauche et présentait la plus grande analogie avec l'ulcération tuberculeuse de la langue. Sur le fond de cette ulcération on constatait deux ou trois points jaunes (granulations tuberculeuses) tout à fait caractéristiques.

Au point de vue histologique cet ulcère ressemblait absolument aux ulcérations tuberculeuses qui se développent sur la muqueuse de la bouche et du pharynx. L'ulcération reposait sur un tissu formé de faisceaux conjonctifs et de fibres musculaires striées imbriquées en tous sens. Ce tissu était infiltré d'une grande quantité de petites cellules rondes; on y trouvait des granulations tuberculeuses disséminées irrégulièrement, les unes au voisinage de la surface ulcérée, les autres plus profondément. Il y avait de nombreux bacilles dans les nodules tuberculeux, mais fort peu au niveau de la surface ulcérée.

Nous publions dans ce mémoire une seconde observation qui nous a été communiquée par M. Verneuil et nous analysons les quelques faits antérieurement publiés.

La lésion débute par un petit nodule qui subit la fonte caséeuse. L'ulcération est alors constituée. Elle s'accroît lentement, et les dimensions qu'elle peut atteindre sont très variables. Il ne faudrait pas trop compter pour établir le diagnostic sur l'examen

microscopique de la sanie obtenue par le grattage de la surface; dans notre cas elle ne contenait pas de bacille de Koch

Cet ulcère résulte probablement d'une auto-inoculation au niveau d'une écorchure insignifiante. Il est étonnant que les lèvres ne soient pas plus souvent contaminées par les crachats virulents que les tuberculeux expectorent en si grande abondance.

Deux figures, représentant l'une l'apparence clinique de l'ulcération, l'autre une coupe histologique, accompagnent ce mémoire.

Accidents méningitiques chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire chronique. Apparition brusque d'une phlegmatia coïncidant avec la disparition complète des symptômes de méningite.

(Nos 70 et 115.)

Nous avons soulevé la question de la guérison possible d'un cas de méningite tuberculeuse confirmée, à propos d'une curieuse observation où un malade, atteint de tuberculose pulmonaire chronique et présentant des accidents méningitiques manifestes, survenus brusquement et consistant en fièvre, agitation, délire suivi de dépression; céphalée, photophobie, signe de Kernig, inégalité pupillaire, eut une amélioration rapide et durable de tous ces symptômes en même temps que se produisait une phlegmatia du membre inférieur.

Discutant la nature de ces accidents nous remarquons que si la crise d'excitation délirante et l'état de stupeur consécutif restent bien dans le cadre des accidents alcooliques que l'on pourrait incriminer en ce cas, les symptômes plus spéciaux, la photophobie, l'inégalité pupillaire, l'attitude du malade en chien de fusil, le signe de Kernig, la sécheresse de la langue, la fièvre, permettent de poser la question de communauté d'origine et de nature de tous les accidents et de se demander s'il ne s'agissait pas là d'un début de généralisation bacillaire, avec envahissement des méninges, d'une forme fruste de méningite tuberculeuse; et si la phlegmatia, accident de nature tuberculeuse, et révélateur d'une infection sanguine ne serait pas justement la signature de cette généralisation bacillaire. Et se montrant au décours des accidents généraux elle serait comparable aux phénomènes critiques qui fréquemment suivent l'avortement des infections, aux inflammations locales qui marquent la cessation des accidents d'infection générale tels que les abcès par fixation par exemple.

Adénopathies tuberculeuses simulant les adénopathies à distance du cancer de l'estomac.

(N° 90.)

Observation de tuberculose ganglionnaire avec adénopathies multiples, sus-claviculaires, axillaires, inguinales et viscérales qui rencontrées chez une malade atteinte de troubles digestifs, avec anorexie et vomissements, simulaient complètement l'ensemble symptomatique du cancer de l'estomac avec adénopathies à distance.

Artérite et phlébite tuberculeuses.

(Nos 31, 32, 33, 55.)

Nous avons consacré plusieurs mémoires à l'étude de l'artérite et de la phlébite tuberculeuses, dans le poumon des phtisiques, et tout particulièrement de certaines de leurs conséquences : thromboses et formations anévrismales.

Des anévrismes et des lésions vasculaires tuberculeuses spécifiques dans les cavernes de la phtisie pulmonaire chronique.

(N° 33.)

Dans ce mémoire nous avons étudié les anévrismes qui se développent dans le poumon des phtisiques et dont la rupture produit des hémoptysies rapidement mortelles. Pour en expliquer la formation nous avons en même temps exposé le processus de l'artérite tuberculeuse, préparation nécessaire au développement des anévrismes, et aussi la phlébite tuberculeuse des veines du poumon, dont les lésions très semblables méritaient d'être mises en parallèle.

Artérite tuberculeuse des cavernes. — La première altération que présente une artère située au voisinage d'une caverne, mais non encore comprise dans sa paroi, porte

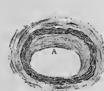


Fig. 83. — Artérite tuberculeuse des cavernes.

Artère de 2 millimètres de diamètre situé à 3 millimètres de la surface d'une caverne, présente en A un épaississement semi-lunaire de la tunique interne dans la portion tournée vers la caverne

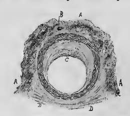


Fig. 84. — Artérite tuberculeuse des cavernes. Artère saillante à la surface de la caverne; envahissement de la tunique externe.

A, A', A''. Surface de la caverne ; transformation de la tunique externe en tissu de granulation renfermant des vaisseaux dilatés et une cellule géante. — C Endartère épaissie. — D Portion du vaisseau adhérent au parenchyme pulmonaire, toutes les tuniques y sont saines.

sur la tunique interne du vaisseau; c'est un épaississement de cette membrane circonscrit à sa portion la plus proche de la caverne. Il s'agit là d'une lésion fort importante, dont nous avons précisé l'origine dystrophique, non spécifique, due non à l'action du bacille tuberculeux qui à ce moment n'a pas encore pénétré les parois artérielles, mais aux troubles de la circulation des vaso-vasorum de l'artère, occasionnés par la proximité du territoire de la caverne. Et cette endartérite qui va croître rapidement au fur et à mesure de l'envahissement bacillaire des couches externes du vaisseau, aura pour résultat d'amener l'oblitération de la cavité vasculaire avant que la destruction des parois n'en occasionne la rupture. Il y a donc là un processus de défense, qui dans

l'évolution habituelle de l'arterite tuberculeuse prévient la rupture vasculaire et la formation anévrismale. Les autres lésions de l'artérite tuberculeuse sont au contraire spécifiques et destructives. Elles consistent dans l'envahissement des parois, couche

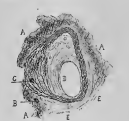


Fig. 85. — Artérite tuberculeuse. Envahissement de la couche moyenne.

A, A'. Surface de la caverne. — B. Cellule géante. — C. Tunique moyenne épaissie; fibres élastiques dissociées. Cellule géante — Endartère épaissie — E, E'. Portion saine adhérente au parenchyme.

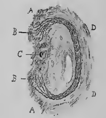


Fig. 86. — Artérite tuberculeuse. Envahissement de la tunique interne.

A, A'. Surface de la caverne. — B, B'. Extrémités de la tunique élastique disparaissant dans le tissu de granulation de la surface. — C. Tunique interne épaissie, infiltrée, formant seule la paroi.

par couche, par les bacilles, et sous cette influence dans la transformation des tissus artériels en tissu de granulation tuberculeux, puis finalement en détritus caséeux. Nous avons minutieusement décrit et figuré les diverses phases de cette transformation.

En somme l'artérite tuberculeuse des cavernes se résume en : une endartérite

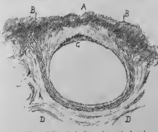


Fig. 87. — Début de la formation anévrismale.

A. Surface de la caverne; la tunique interne dénudée est dans sa moitié externe transformée en tissu de granulation tuberculeux. — B, B'. Extrémités de la tunique élastique rompue. — C. Néo-membrane formée de leucocytes agglomérés et développée à la face interne de l'endartère. — D, D'. Portion adhérente du vaisseau où toutes les tuniques sont saines.



Fig. 88. — Formation anévrismale.

Même signification des lettres que dans la figure précédente
La néo-membrane subit en grande partie la dégénérescence hyaline.

oblitérante progressive qui tôt ou tard amène la suppression de la cavité vasculaire et une tuberculisation des parois, qui les envahissant couche par couche les détruit toutes les unes après les autres.

Formation des anévrismes. — La formation des anévrismes résulte d'anomalies dans le processus de l'artérite, consistant en ce que l'endartérite oblitérante, ne s'est

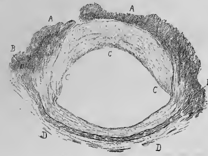


Fig. 89. — Formation anévrismale. Même artère au niveau de la portion moyenne de la dilatation.

A, A'. Surface de la caverne, l'endartère dégénérée est en voie de disparition. — B, B'. Extrémités des couches externe et moyenne disparaissant dans le tissu de granulation. — C, C'. Néo-membrane hyaline. — D, D'. Portion adhérente au parenchyme pulmonaire.

pas produite, ou ne s'est produite que d'une manière insuffisante au moment où la destruction des tuniques externe et moyenne privant la paroi de toute résistance ne lui

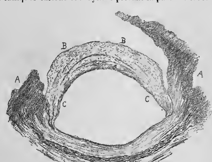


Fig. 90. — Formation anévrismale. Partie moyenne de l'anévrisme.

A, A'. Surface de la caverne. Disparition des restes de la tunique interne. — B, B'. La néo-membrane hyaline est dénudée du côté de la caverne et forme seule la paroi. Elle s'insère en C, C', à la face interne de l'endartère. — D, D'. Portion adhérente du vaisseau.

a plus permis de se maintenir contre la pression sanguine. La membrane interne, ainsi dénudée, se laissera alors distendre en poche anévrismale.

Mais cela ne constitue qu'une phase éphémère de l'évolution des anévrismes, et

nous avons montré que la formation du sac relevait d'un processus encore plus complexe.

On admettait en effet, et la description classique de Cornil et Ranvier en faisait foi, que la paroi des anévrismes des cavernes était constituée de la même manière que celle des anévrismes ordinaires, par distension des tuniques plus ou moins altérées du vaisseau.

En réalité la paroi de ces anévrismes est formée par un tissu nouveau, dont nous avons précisé l'origine et la formation, ce qui n'avait pas été fait jusqu'à notre travail.

Quand la membrane interne de l'artère dénudée par disparition des couches externe et moyenne s'est laissée distendre en poche anévrismale sous l'influence de la pression sanguine, elle se double à sa face interne, vasculaire, d'une néo-membrane, qui vient renforcer les points de son tissu, distendus, éraillés, et menacés de céder. Cette néo-membrane s'épaississant progressivement, arrive à constituer une paroi nouvelle, résistante et élastique, qui bientôt représente seule la paroi du sac, les vestiges de la tunique interne distendue disparaissant à leur tour sous l'influence de la tuberculisation progressive qui a déjà détruit les autres tuniques. Nous avons montré que ce sont les globules blancs du sang, qui mêlés de fibrine, se déposent ainsi aux points menacés de la couche interne du vaisseau, et forment par leur agglomération la membrane nouvelle qui limite la cavité vasculaire, et, au degré de développement complet de l'anévrisme, constitue seule la paroi du sac. Nous avons tenté de reproduire expérimentalement ce processus par cautérisation de la surface externe des artères carotides chez le lapin, et si nous n'avons pu obtenir de vraie formation anévrismale, du moins nous avons vu la formation d'une néo-membrane leucocytique, doublant la paroi

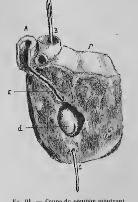


Fig. 91. — Coupe du poumon montrant un anévrisme rompu dans une petite caverne.

A. B anche du lobe inférieur — A Artère pulmonaire au hile. Un stylet introduit dans sa cavité pénètre dans le rameau sur lequel est inséré l'anévrisme et ressort en C par le bout inférieur de cette artériole — D Anévrisme présentant à sa partie saillante une perforation linéaire ; il est contenu dans une petite caverne qu'il remplit presque complètement — E. Bronchiole efférente de la caverne incisée suivant sa longueur — F. Surface pleurale

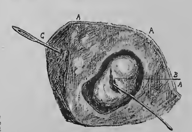


Fig. 92. — Coupe du poumon montrant un gros anévrisme rompu dans une petite caverne.

A, A', A''. Surface pleurale — B. Anévrisme ; un stylet, introduit en C dans le bout supérieur de l'artère qui le supporte, ressort par la perforation.

nécrosée de l'artère et analogue à la néo-membrane des anévrismes au début de son établissement.

Structure des anévrismes. Leur évolution. — L'anévrisme à son état de complet développement est formé d'une poche appendue latéralement à une artère et se continuant directement avec ses parois. Les tuniques du vaisseau, saines du côté où elles reposent sur le tissu pulmonaire, sont détruites à l'opposé. Leurs extrémités largement écartées fournissent par leur face interne insertion à la membrane de formation nouvelle qui bombe dans la cavité de la caverne, et, par suite des conditions vicieuses de sa nutrition, présente rapidement une transformation hyaline complète.

L'anévrisme ainsi constitué, ne demeure pas indéfiniment à ce degré de dévelop-



Fig. 93. — Coupe passant à la partie moyenne d'un anévrisme complètement développé.

A, A', A'' Paroi du sac anévrismal entièrement hyaline. — B, B'. Insertion de la membrane hyaline sur les extrémités épaissies de l'endartère. — C, C'. Disparition des tuniques artérielles dans le tissu de granulation de la surface de caverne. — D, D'. Portion adhérente au parenchyme pulmonaire où la paroi artérielle est entièrement saine. — E, E'. Caillots fibrino-globulaires.

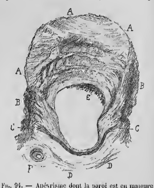


Fig. 94. — Anévrisme dont la paroi est en majeure partie formée de caillots fibrino-globulaires.

A, A', A''. Paroi du sac formée de couches fibrino-globulaires stratifiées, limitant seules la cavité du côté de la caverne et s'insérant latéralement sur les prolongements de l'endartère. — B, B'. Endartère hypertrophiée et infiltrée de cellules migratrices. — C, C'. Extrémités de la tunique élastique. — D, D'. Portion adhérente où les tuniques artérielles sont saines. — F. Caillots récents. — F. Artériole avec endartérite du côté tourné vers la caverne.

pement. Il est exposé à des causes morbides qui tendent incessamment à le modifier; toute sa surface externe baigne dans les liquides de la caverne et se trouve attaquée par les mêmes bacilles qui ont déjà détruit les membranes artérielles. Quoique paraissant plus résistante à la pénétration des parasites, la membrane hyaline est usée à son tour et, devenue plus fragile, se laisse rompre par la pression du sang. La rupture se fait nettement en plein tissu hyalin.

Cette terminaison par rupture immédiate n'est pas la seule; elle peut être retardée ou indéfiniment ajournée, par l'intervention d'un autre processus curateur qui dérive, comme la formation de la néo-membrane hyaline d'une nouvelle utilisation des éléments du sang. Quand la poche a acquis un certain développement et constitue un diverticule où les conditions de la circulation se trouvent modifiées, il s'y forme des

caillots en couches successives, non plus des caillots blancs leucocytiques, mais des caillots fibrino-globulaires, semblables à ceux des autres anévrismes.

La rupture peut encore se produire et se fait alors non plus à la convexité du sac, mais vers son insertion.

Ou bien les caillots en s'accumulant arrivent à oblitérer complètement la cavité et amènent ainsi une guérison définitive de l'anévrisme, dont nous avons rapporté des exemples.

Phlébite tuberculeuse des cavernes. — Les lésions des veines pulmonaires sont de tout point comparables à celles des artères. Et nous avons décrit également l'envahissement et la destruction successive de toutes les couches du vaisseau du dehors en dedans, tandis que l'endophlébite prévenait par son développement précoce l'ouverture de la cavité vasculaire.

Dans les cas au contraire où le processus ulcératif a marché assez vite pour que la cavité vasculaire n'ait pas été oblitérée avant la destruction des parois, les conditions différentes de la circulation font que la paroi vasculaire est perforée par usure graduelle sans distension anévrismatique; mais l'ouverture de la cavité et l'hémorragie qui en résulte sont néanmoins retardées et peuvent être empêchées par des formations de caillots, qui, là, sont des caillots fibrino-globulaires.

Un grand nombre de figures reproduisant nos préparations complètent notre description de ces lésions.

Telles sont les altérations anatomiques que nous avons observées et qui nous ont permis de décrire le processus évolutif de la lésion des vaisseaux du poumon depuis ses origines, avec les modalités successives que la réaction défensive de l'organisme lui fait éprouver. Car il s'agit là, en effet, de curieux procédés de défense par lesquels est longtemps empêchée, et parfois définitivement prévenue la rupture du vaisseau et l'hémorragie mortelle qui en est la conséquence.

Étude clinique. — Notre étude clinique a été basée sur six observations. Elle peut ainsi se résumer : cliniquement les anévrismes des cavernes ne se révèlent qu'en un cas; lorsqu'ils viennent à se rompre, ils déterminent alors une hémoptysie profuse qui peut entraîner une mort immédiate, qui peut aussi s'arrêter pour un temps, reprendre par poussées successives, la terminaison fatale ne survenant alors qu'au bout de quelques jours, cette hémoptysie de la période terminale de la phtisie, survient soit sans cause apparente, soit à l'occasion d'un effort; d'une quinte de toux, elle est apyrétique et se caractérise par sa soudaineté, son abondance, sa résistance à tout mode de traitement.

Nous avons depuis notre premier mémoire publié (55) trois nouvelles observations d'hémoptysie par rupture d'anévrismes des cavernes.

Thrombose de la branche gauche de l'artère pulmonaire chez un phtisique.

(Nos 31-32.)

La formation anévrismale n'est pas la seule conséquence de l'artérite tuberculeuse dans le poumon des phtisiques, et nous avons également étudié une autre modalité de son processus, la *thrombose des branches de l'artère pulmonaire*, thrombose

pouvant même, comme dans le cas que nous en avons rapporté à la Société anatomique, oblitérer la totalité de la branche gauche depuis le hile jusqu'aux fines ramifications. Et nous avons également suivi le processus d'artérite ulcéreuse, qui, attaquant le vaisseau par ses couches externes, arrive à le détruire en l'ulcérant progressivement. La thrombose apparaît là comme une modalité également défensive, et d'ailleurs relativement rare.

VIII. — SYPHILIS

Forme septicémique de l'infection syphilitique chez le fœtus et le nouveau-né.

(N° 124.)

L'examen histologique des tissus et organes d'un nouveau-né qui avait succombé peu après la naissance, nous a permis de déceler la présence du tréponème de Schaudinn avec une extraordinaire abondance non seulement dans les lésions locales, cliniquement reconnues comme syphilitiques, les bulles de pemphigus, par exemple, mais encore dans tous les organes, et particulièrement à l'intérieur des vaisseaux sanguins, et également dans les vaisseaux placentaires.

Chez ce nouveau-né syphilitique l'infection s'était donc généralisée par voie sanguine. Ce fait nous a paru d'un grand intérêt, car il nous donne une notion nouvelle de l'infection syphilitique. Sans la constatation du tréponème nous n'eussions, tout en soupçonnant la syphilis, pu préciser la cause de la mort de cet enfant. Nous ne considérions jusqu'à ce jour comme sûrement syphilitiques que les lésions circonscrites, nodulaires, d'apparence spéciale et permettant par leurs caractères cliniques, anatomiques et histologiques de reconnaître la syphilis en dehors des commémoratifs et de la notion de contagion.

Dans ce cas, la syphilis s'est manifestée par une infection sanguine suraiguë. La pullulation du parasite dans le sang est telle qu'elle rappelle les infections hématiques les mieux caractérisées, comme le charbon. Et la syphilis a tué comme toutes les septicémies aiguës en ne provoquant que de simples lésions congestives.

Lésions histologiques du foie dans un cas d'ictère syphilitique du nouveau-né.

(N° 146.)

A côté des ictères des nouveau-nés déterminés par des infections banales attaquant le foie, soit par la voie ombilicale, soit par la voie intestinale, il existe chez le nouveau-né des ictères relevant d'une infection spécifique : variole (Roger), syphilis, etc. La plus fréquente est de beaucoup la syphilis. Hutinel et Hudelo, étudiant la syphilis hépatique, notent tantôt simplement une congestion d'apparence banale, tantôt de l'hépatite diffuse ; plus souvent des lésions bien caractérisées de syphilis hépatique, gommes circonscrites ou diffuses, habituellement associées à un degré marqué de sclérose.

Dans le cas que nous avons observé aucune de ces lésions ne se présentait dans le foie, et les tréponèmes, bien que présents en d'autres organes, ne s'y rencontraient pas davantage. Mais on y constatait des lésions très particulières et consistant en la présence d'énormes cellules à protoplasma clair, transparent et pourvues d'un nombre plus ou moins grand de noyaux. Ces cellules sont souvent disposées en groupes acineux, et groupées autour d'un canalicule biliaire. La substance qui les infiltre est du glycogène.

Ces lésions, non signalées jusqu'ici en France, avaient été entrevues à l'étranger par Binder et par Oppenheimer, mais ces auteurs n'avaient pas reconnu la nature gly-

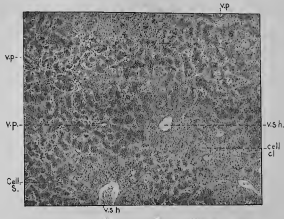


Fig. 95. — Lésions du foie dans un cas d'ictère syphilitique du nouveau-né.

Les îlots clairs de forme arrondie sont centrés par une veine sus-hépatique (*v. s. h*). Ils laissent entre eux des bandes assez minces formant un réseau sombre dont les points nodaux sont occupés par des espaces portes (*v. p*). Dans quelques points, on distingue des cellules claires de grande taille (*cell. cl.*) qui font contraste avec l'aspect des cellules hépatiques saines (*cell. s.*) avoisinantes.

cogénique de l'infiltration cellulaire, ni la signification de ces formes cellulaires anormales.

Nous pensons, en effet, qu'il s'agit là non d'une fusion de cellules, ou d'une prolifération de noyaux intraprotoplasmique, mais que dans ce foie qui a conservé le type fœtal, comme le montre la fréquente disposition des cellules en glande tubulée, il a persisté également l'état plasmodial initial. Et que ces énormes cellules sont, en réalité, de véritables plasmodes hépatiques non encore morcelées en cellules distinctes. Et agissant sur un foie ayant conservé un type embryonnaire accusé la syphilis a déterminé une réaction considérable de la cellule hépatique. Cette réaction aboutit à une surcharge glycogénique. Elle va même pour quelques cellules hépatiques jusqu'à la dégénérescence.

Il ne nous semble pas cependant que la réaction que nous avons observée soit spé-

cifique. Il nous paraît probable qu'elle doit être, au contraire, un phénomène beaucoup plus général. Nous ne nous souvenons guère avoir constaté chez le fœtus ou le nouveau-né la surcharge adipeuse du foie. Le glycogène est fréquent au contraire dans tous les tissus en voie de développement et nous nous demandons si la surcharge glycogé-

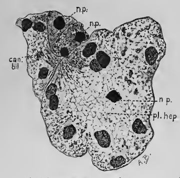


Fig. 96. — Plasmode hépatique (*pl. hép.*) contenant onze noyaux dont un en pycnose (*n. p.*) et les autres à riche réseau chromatinien, refoulant les autres cellules hépatiques, groupées autour d'un canalicule biliaire (*can. bil.*). Deux d'entre elles, foncées, sont comprimées et ont un noyau pycnotique (*n. p.*). Le plasmode présente un fin réticulum protoplasmique.

nique du foie ne serait pas au fœtus et au nouveau-né ce qu'est la surcharge graisseuse du foie chez l'adulte.

La fonction glycogénique du foie est peut-être plus développée chez le fœtus et le nouveau-né à l'état normal et pathologique, la fonction adipogénique l'emportant dans les mêmes circonstances chez l'adulte.

Foie syphilitique. Gommes et cirrhose avec hypersplénomégalie.
(N° 75.)

L'observation clinique nous a montré dans ce cas une cirrhose hypertrophique, accompagnée d'une hypertrophie splénique assez considérable pour mériter le qualificatif d'hypersplénomégalique employé par le professeur Gilbert, pour une forme différente il est vrai, mais où, comme dans notre cas, l'hypertrophie splénique joue un rôle prédominant dès le début de l'histoire clinique. Ici, si nous n'avons pas assisté au début, du moins dès les premiers temps de notre observation l'hypersplénie se trouvait égale à l'hypertrophie hépatique et dans la suite est restée généralement proportionnée. Cela est d'autant plus intéressant au point de vue des rapports réciproques de l'hypertrophie de ces deux organes que dans notre cas nous avons anatomiquement constaté une lésion spéciale du foie, les gommes, permettant malgré tout de supposer l'antériorité d'altération de cet organe.

La cirrhose a évolué sans ictère jusqu'à la fin et avec une ascite tardive.

L'affaiblissement des fonctions hépatiques a été surtout bien mise en évidence par le signe de Chauffard, l'intermittence d'élimination du bleu de méthylène et nous avons pu constater, en outre, que la même intermittence se retrouvait dans l'élimination d'une autre substance, le salicylate de soude. C'est donc là un signe précieux d'altération des fonctions hépatiques, qui s'est montré plus fidèle que la glycosurie alimentaire, absente en notre cas.

Cette constatation était d'autant plus intéressante que nous avons pu, par la suite, en examinant le rein au microscope, nous assurer de son intégrité parfaite, preuve que le trouble d'élimination est bien, en effet, d'origine hépatique et non rénale, et ne présente aucun rapport avec le plus ou moins de perméabilité rénale.

Quant à la cause de cette cirrhose, la clinique ne nous permettait aucun soupçon de syphilis, pas de signes commémoratifs, pas de stigmates cutanés ou osseux, et même dans les antécédents rapportés, les grossesses bien évoluées, l'absence de fausses couches, étaient plutôt pour écarter cette hypothèse. En revanche, il y avait des présomptions d'alcoolisme. Mais si les constatations anatomiques, en nous montrant une gastrique chronique pouvant relever de cette étiologie, rendaient vraisemblable une influence de même ordre sur le foie, les autres lésions trouvées dans l'organe hépatique lui-même ne nous permettent pas d'attribuer à l'alcool plus qu'une influence prédisposante de débilitation d'organe. En effet, et indépendamment des lésions gommeuses spécifiques, le type anatomique de la cirrhose ne correspond à aucun des types habituels des cirrhoses alcooliques; ni les cirrhoses atrophiques avec leur tissu fibreux rétractile enserrant les granulations de tissu hépatique, ni les cirrhoses hypertrophiques avec leurs îlots de tissu fibreux échancrant les lobules, ni enfin les cirrhoses graisseuses, où la dégénérescence joue le rôle principal, ne correspondent aux lésions que nous avons observées.

En relation avec la syphilis, cette cirrhose l'est évidemment, et parce que accompagnée de gommes, et parce que différente des autres types de cirrhose. Nous venons de parler des cirrhoses alcooliques; elle ne diffère pas moins des cirrhoses biliaires, et il nous paraît inutile d'insister.

Mais elle diffère également du type le plus commun de la cirrhose syphilitique de l'adulte, dont les caractères sont précisément inverses de ceux que nous nous sommes efforcé de mettre en relief dans la description de notre observation ; lésions rarement généralisées, irrégulières et d'intensité très inégale selon les divers points du foie; bandes fibreuses épaisses, sclérose rubanée, d'où les dénominations classiques de foie ficelé, foie capitonné, qui rappellent l'irrégularité de l'organe étranglé par les bandes de sclérose, et, au microscope, sclérose conjonctive fibreuse avec peu de cellules.

Dans notre cas, au contraire, les lésions du parenchyme hépatique consistent en une sclérose diffuse également répandue dans tout l'organe et sans grosses déformations, sclérose caractérisée par son aspect fibrillaire et sa richesse en éléments cellulaires, par l'abondance des vaisseaux capillaires non étranglés par le tissu conjonctif proliféré, tous éléments de spécialisation anatomique ; caractérisée aussi par la tendance à l'atrophie simple des éléments nobles de l'organe, des cellules hépatiques, sans tendance aux formations nodulaires de la régénération du foie, ni à la transformation en néo-canalicules et sans dégénérescences spéciales.

Aussi le type dont nous rapprocherions le plus volontiers cette cirrhose serait la sclérose interstitielle diffuse des hérédo-syphilitiques, si bien décrite par Hutinel et Hudelo, tout en tenant compte toutefois des différences que présentent naturellement au point de vue de leurs réactions pathologiques, un foie d'adulte et un foie de fœtus.

Les lésions de la rate ne sont pas moins intéressantes que celles du foie; elles semblent absolument du même type, consistant elles aussi dans une diminution considérable des éléments nobles, fonctionnels et leur remplacement par le tissu inerte de la sclérose; mais nous ne saurions trop, en dehors des troubles mécaniques de l'hypertrophie splénique, quelle importance leur attribuer dans l'évolution morbide. L'examen du sang ne nous a fourni rien de bien précis à cet égard.

On doit enfin se demander si ces lésions du foie, de la rate eussent pu être influencées ou prévenues par le traitement spécifique au cas où l'on eût songé à l'instituer à temps. La chose, bien que difficile à juger, est probable pour les phases initiales de l'affection; mais les lésions telles que nous les avons vues microscopiquement et qui étaient vraisemblablement constituées dès le début de notre observation clinique nous semblent bien difficilement influençables par le traitement.

Syphilis. Accidents cérébraux au début de la période secondaire (deux mois après l'apparition du chancre), hémiplégie droite. Traitement spécifique. Guérison.

(N° 5.)

Ce cas est certainement un des plus précoces qui aient jamais été publiés comme manifestation cérébrale de la syphilis. Nous l'avons recueilli autrefois dans le service de notre maître le professeur Fournier, dont le contrôle l'authentifie d'une manière indiscutable. Le malade s'était aperçu de l'existence d'un chancre de la verge au début de novembre 1884. C'est au milieu du mois de janvier suivant qu'il fut frappé d'hémiplégie. A ce moment il présentait encore une éruption roséolique caractéristique. Deux mois après, sous l'influence du traitement mercuriel et ioduré, il sortait complètement guéri.

Maladie osseuse de Paget et syphilis.

(N°s 91, 116, 119, 179.)

Nous avons publié plusieurs observations de maladie osseuse de Paget, évoluant chez des malades qui avaient antérieurement contracté la syphilis. Ces faits qui venaient confirmer les idées récemment émises à l'Académie de médecine, par les professeurs Lannelongue et Fournier, sur la nature hérédo-syphilitique de la maladie de Paget, montraient en outre que la syphilis acquise, tout comme la syphilis héréditaire, pouvait être considérée comme cause pathogène de cette forme morbide.

Chez deux de nos malades, l'existence antérieure de la contamination syphilitique, l'existence contemporaine de manifestations cutanées ou viscérales manifestement syphilitiques, servaient à justifier l'hypothèse de l'influence syphilitique dans le développement de l'affection osseuse. Mais l'épreuve du traitement spécifique, employé chez l'un d'eux seulement, n'avait fourni aucun résultat, aucun des phénomènes morbides

n'en avait paru modifié et la question pour nous restait pendante de la nature syphilitique ou parasyphilitique des lésions.

L'observation d'un troisième malade nous a permis de résoudre la question par l'influence que le traitement spécifique nous a paru cette fois avoir sur la marche et les symptômes de la maladie. Chez ce malade l'intervention du traitement a rapidement fait cesser les phénomènes douloureux pour lesquels il était venu nous demander secours à l'hôpital, et d'autre part, après une observation déjà longue, d'un an entier, nous avons pu constater que l'affection osseuse qui d'ordinaire évolue d'une manière progressive semblait avoir complètement suspendu sa marche pendant ce laps de temps; nous trouvons en effet même dimension des os, mesurés à un an de distance, même intensité de leurs déformations, et pas de nouveaux os envahis. Or, dans l'histoire antérieure du malade, les crises douloureuses avaient été le prélude de déformations, du tibia d'abord, puis du fémur, puis encore du crâne. Les phénomènes douloureux qui l'amenaient à l'hôpital présentaient la même intensité que dans les crises précédentes, et cependant cette fois ils n'ont pas été suivis de déformations nouvelles.

Tout cela semble donc indiquer un arrêt du processus, qui, coïncidant avec l'application du traitement spécifique, doit, ce nous semble, lui être attribué.

Notre fait d'ailleurs n'est pas isolé. Déjà le professeur Gaucher a rapporté à la Société de dermatologie l'observation d'un homme atteint de maladie osseuse de Paget et qui fut notablement amélioré sous l'influence des injections sous-cutanées de benzoate de mercure.

De ces faits nous pouvons donc conclure que non seulement la maladie de Paget est sous la dépendance étiologique de la syphilis, mais encore que, bien que ses lésions, telles que nous les avons décrites, ne nous aient présenté aucune apparence spécifique, elles sont bien et réellement de nature syphilitique.

IX. — TÉTANOS

(N° 69.)

Tétanos traumatique à évolution subaiguë. Injections sous-cutanées de sérum antitoxique. Guérison.

Jusqu'à présent la médication antitétanique par les injections de sérum, s'est montrée surtout efficace dans les tétanos à forme prolongée, à évolution subaiguë, à symptômes atténués et qui fournissaient antérieurement le plus grand nombre de guérisons par les anciens traitements. L'observation que nous en avons rapportée est en conformité avec les faits connus, elle nous a paru néanmoins probante en faveur de l'efficacité du sérum antitétanique parce que les accidents tétaniques étaient en voie d'augmentation progressive lorsque l'intervention thérapeutique du sérum est venue y mettre fin.

X. — MORVE

(Nos 51 et 120.)

Nous avons fait dans le *Traité de Médecine et de Thérapeutique* une étude d'ensemble de l'infection farcino-morveuse et mise au courant des dernières recherches sur la question. Une planche originale complète notre description des lésions histologiques du nodule nerveux.

XI. — ACTINOMYCOSE

(Nos 54 et 121.)

Cette forme infectieuse est d'étude relativement récente. Nous avons résumé les principaux travaux parus dans un article du *Traité de Médecine et de Thérapeutique*, et donné également une planche originale montrant la réaction des cellules géantes autour de l'amas parasitaire des actinomyces.

XII. — RAGE

(Nos 53 et 123.)

Nous avons, dans un article du *Traité de Médecine et de Thérapeutique* de Brouardel et Gilbert, écrit une monographie de la rage, en résumant les documents anciens et récents parus sur ce sujet. Article revu et tenu au courant des travaux ultérieurs dans le nouveau Traité de Gilbert et Thoinot.

Un cas de rage humaine.

(N° 73.)

Ce cas de rage fut observé chez une malade qui mordue à la face avait été traitée par la vaccination antirabique à l'Institut Pasteur, et fut prise des accidents du début 42 jours après la morsure.

L'histoire clinique est surtout remarquable par le petit nombre des symptômes et la brusquerie de la terminaison fatale, survenue par syncope au cours de la deuxième période de la maladie, avant que ne se produisissent les grands accès convulsifs, les accès de rage proprement dits.

Parmi les lésions anatomiques de la rage les plus intéressantes sont celles du système nerveux central, siège principal de la maladie. Nous les avons attentivement recherchées, et l'intérêt spécial de notre observation consiste précisément dans le

résultat entièrement négatif de cette recherche, alors pourtant que le contrôle de l'inoculation du bulbe, pratiquée à l'Institut Pasteur, et avec résultat positif, met le diagnostic hors de contestation.

Non seulement les lésions grossières, foyers ou infiltration hémorragique des méninges ou de la substance nerveuse, les foyers de ramollissement manquaient absolument, mais même les lésions fines, même les lésions considérées comme spéciales, caractéristiques, par les observateurs les plus compétents. Aucune de ces lésions ne se rencontra dans nos coupes; elles ne sauraient donc être considérées comme absolument caractéristiques puisque la rage peut évoluer jusqu'à la mort sans les produire.

Mais d'autre part, cette intégrité apparente du système nerveux central en ce cas peut s'expliquer en considérant l'évolution clinique. Nous avons en effet observé chez notre malade un appareil symptomatique réduit à un très petit nombre de symptômes, la terminaison fatale est survenue précocement, par syncope, avant l'apparition des grands accès convulsifs dont le retentissement sur les centres nerveux doit être considérable. Aussi serions-nous disposé à conclure que la plupart des lésions décrites sont la conséquence des manifestations rabiques, plus encore que leur cause.

Enfin, ce cas nous a suggéré quelques réflexions au sujet de la prophylaxie de la rage et du traitement préventif. Évidemment, la vaccination a été cette fois insuffisante à prévenir la rage et ne semble même pas avoir retardé son apparition puisque la durée de l'incubation a été un peu plus courte que la moyenne observée pour les blessures de la face. D'autre part, nous n'avons pu relever chez cette femme aucune tare constitutionnelle ou acquise, expliquant une vulnérabilité plus grande. Mais il faut remarquer qu'elle n'a été se faire soigner, d'après les indications qui lui ont été données, que sept jours après l'inoculation virulente; il y a là un retard profondément fâcheux, et qui s'explique difficilement, la constatation de la rage du chien mordeur ne devant pas nécessiter un aussi long délai.

Il est également regrettable qu'une morsure des parties découvertes, et surtout de la face, n'ait pas été traitée immédiatement par la cautérisation ignée, qui, vu, le peu d'étendue de la plaie, eût pu, faite à temps, mettre presque à coup sûr à l'abri d'accidents ultérieurs, la destruction totale de la lésion étant facile.

XIII. — CHARBON

(Nos 52 et 122.)

Le charbon. — Dans un article du *Traité de Médecine et de Thérapeutique* de Brouardel et Gilbert, nous avons donné une monographie de l'infection charbonneuse étudiée non seulement au point de vue purement médical, mais aussi en y joignant les notions bactériologiques et expérimentales, qui ont établi l'histoire scientifique de cette maladie infectieuse, la première connue, et qui pendant longtemps a servi de sujet de prédilection à tous les chercheurs pour établir les donnécs fondamentales de la pathologie infectieuse. Nous y avons joint une figure originale

représentant une coupe de rein charbonneux. Dans le nouveau Traité de Gilbert et Thoinot, nous avons remis au point notre article en y joignant les nouvelles recherches parues sur la question.

Pustule maligne de la paupière supérieure. Extension de l'œdème à la face et au cou. Traitement sérothérapique. Guérison.

(N° 148.)

Les observations de sérothérapie anti-charbonneuse, nombreuses en Italie, sont assez rares dans la littérature française. Dans le cas que nous avons rapporté ici il s'agit d'une pustule maligne de la paupière supérieure, s'accompagnant d'un œdème extensif et de phénomènes généraux et qui fut traitée avec succès par les injections de sérum anti-charbonneux de l'Institut Pasteur.

La nature charbonneuse de la lésion a été confirmée par une inoculation au cobaye pratiquée avec la sérosité de l'œdème palpébral prélevé le huitième jour après le début de l'infection et qui a produit chez cet animal une infection charbonneuse typique. Des examens directs sur lame de la sérosité prélevée ce jour et les jours précédents sont restés négatifs, ainsi que l'ensemencement de 20 centimètres cubes de sang dans un ballon de 250 centimètres cubes de bouillon.

L'action thérapeutique du sérum anti-charbonneux nous paraît manifeste en ce cas : on pourrait nous objecter, il est vrai, que bien des pustules malignes guérissent sans aucune thérapeutique spéciale. Mais il s'agit presque toujours alors de formes bénignes, siégeant sur les membres, ne s'accompagnant que d'œdème restreint. Le siège palpébral de notre pustule, l'extension progressive et rapide de l'œdème à la presque totalité de la face et du cou, les phénomènes généraux d'intoxication appartiennent aux cas graves à issue généralement fatale.

On pourrait objecter encore que l'emploi du sérum n'a pas été exclusif, puisque nous avons pratiqué cinq injections iodées. Mais les trois premières n'ont été faites qu'au voisinage immédiat de la pustule, elles ont été impuissantes à arrêter les progrès envahissants de l'œdème, si bien qu'après trois jours, voyant survenir l'anxiété, l'anurie, les vomissements, témoignant d'une imprégnation générale de l'organisme, nous avons cessé la thérapeutique locale, pour nous borner aux injections de sérum seul. La crise, marquée par l'arrêt de l'œdème dans son extension, la polyurie, la rémission des phénomènes nerveux, est survenue trois jours après.

Un cas de charbon mortel.

(N° 147.)

Il s'agissait dans ce cas d'une pustule de la région du cou, bientôt compliquée d'accidents généraux si graves que la mort survint quatre jours après le début des lésions. La sérothérapie anticharbonneuse ne put être pratiquée que le troisième jour, alors que l'infection était déjà généralisée. Elle fut inefficace.

Au point de vue étiologique, et contrairement à ce qui s'observe d'ordinaire, il s'agit d'un cas de charbon accidentel, non professionnel. La contamination paraît bien avoir été effectuée par la piqûre d'une mouche ; les renseignements précis fournis par

le malade ne permettent aucun doute à cet égard. D'ailleurs, nous savons que si la mouche domestique ne pique pas, d'autres insectes peuvent être incriminés. Notamment le stomoxys calcitrans, commun à Paris pendant l'été. La proximité des abattoirs, du lieu où notre malade a été piqué, explique d'ailleurs qu'un insecte ait pu dans cette région de Paris se contaminer de sang ou autres matières provenant de bêtes charbonneuses.

L'histoire clinique confirme la gravité habituelle des pustules de la région de la tête et du cou ; elle se marque par l'intensité de l'œdème et la rapidité des accidents toxiques : dyspnée hors de proportion avec les lésions pulmonaires, anurie, collapsus terminal. L'intervention thérapeutique fut trop tardive pour qu'on puisse s'étonner de son inefficacité.

Étude bactériologique et anatomo-pathologique de la pustule maligne.

(N° 147.)

Nos recherches bactériologiques nous ont permis d'isoler l'agent pathogène, la bactéridie, dans le liquide d'une vésicule, ce qui est assez rare, ces liquides étant le plus souvent infectés d'autres germes. A l'autopsie, résultat positif avec l'ensemencement de l'œdème médiastinal, négatif avec le sang, la rate, les autres organes, non que la bactéridie en fût complètement absente, mais en raison de la trop grande abondance des germes cadavériques.

Comme dans toutes les septicémies suraiguës, nous n'avons trouvé dans les viscères qu'un minimum de lésions. Nous signalerons surtout l'œdème gélatineux des centres nerveux et l'aspect de la rate, non hypertrophiée; son poids ne dépassait pas la normale, et l'examen histologique montrait en effet l'absence de toute réaction infectieuse. Le tissu peu cellulaire, était surtout infiltré de sang, rappelant par son aspect plutôt les rates stasiques des cardiaques que les rates des infectés. Il est curieux de rapprocher cet état de la rate humaine charbonneuse de ce que nous avons observé dans nos expériences chez les animaux; il nous a paru en effet que chez ceux auxquels nous produisions une lésion locale d'inoculation, analogue à la pustule humaine, la rate à l'autopsie se trouvait plus petite que celle des animaux témoins, morts d'infection immédiatement généralisée et sans lésion locale au point d'inoculation.

Ce sont surtout les resultats de l'étude histologique de la pustule sur lesquels nous désirons plus particulièrement nous appesantir.

La pustule maligne nous a paru essentiellement constituée par une hémorragie cutanée à deux foyers principaux, sous l'épiderme et sous le derme. Le raptus sanguin s'était effectué dans les points les moins résistants des tissus de la peau, décollant l'épiderme sur toute la surface de la lésion, et séparant le derme de l'hypoderme, tandis que le derme lui-même, d'une consistance plus ferme, maintenu par des faisceaux fibreux et son réseau élastique, dont l'orcéine nous a montré la texture conservée, reste, bien qu'infiltré de sang, relativement respecté.

Pourtant les descriptions classiques de l'histologie de la pustule maligne, telles que nous les trouvons dans la littérature et telles que nous les avons décrites dans notre article du *Traité de Médecine et de Thérapeutique*, d'après les travaux alors publiés, ne font nullement mention de ces hémorragies. Tous les auteurs concordent à décrire

l'infiltration des tissus par un exsudat séro-albumineux anhiste, et attribuent la couleur noire de la lésion à la seule mortification des tissus.

A vrai dire, la chose nous paraît expliquée par ce fait que le sang est profondément altéré au niveau de la pustule maligne, en raison de l'hémolyse et de la diffusion de la matière colorante du sang, qui a abandonné les corps globulaires, et s'est, pour la plus grande partie, précipitée sous forme de grains de pigment, en sorte qu'il faut des préparations particulièrement bien réussies pour arriver à retrouver les stromas globulaires, marqués seulement par les très fines lignes de leur contour.

Donc l'hémorragie nous paraît au contraire le fait dominant de la constitution de la pustule. Elle s'explique du reste par la distension générale et excessive des vaisseaux sanguins, distension qui se retrouve d'ailleurs dans les parties avoisinantes œdémateuses. Et ce nous semble être là les lésions initiales, tandis que nous placerons au second plan dans la succession des altérations, les phénomènes de nécrose qui constituent l'escarre, dernier aboutissant de l'évolution de la pustule.

Cette mortification atteint plus ou moins complètement tous les éléments constituants de la zone intéressée, et c'est à elle que nous devons attribuer, outre les altérations cellulaires que nous avons décrites, les modifications subies par le sang épanché et qui en rendent la reconnaissance si difficile à faire.

Comme la plupart des observateurs, nous avons noté un certain parallélisme entre l'abondance des leucocytes et la présence des bactéridies, sans toutefois avoir rencontré de figures de phagocytose, ce qui concorde d'ailleurs avec l'évolution fatale de l'infection.

La topographie des germes, telle que nous l'avons observée, est conforme aux descriptions classiques. Tous les auteurs signalent, en effet, leur particulière abondance immédiatement sous l'épiderme et même dans l'épiderme ; leur répartition plus discrète dans les couches sous-jacentes, la présence de formes filamenteuses dans l'œdème périphérique.

Seulement, et tandis qu'un certain nombre d'auteurs cherchent dans ce siège des bactéridies une explication de leur mode de pénétration dans l'organisme, nous pensons qu'il n'y faut voir qu'une localisation élective des bactéridies déjà pénétrées et se développant plus abondamment là où les conditions leur sont plus favorables.

Si, en effet, le point d'inoculation initial était impossible à retrouver au moment de l'examen anatomique, nous sommes néanmoins certain, de par les commémoratifs, qu'il s'agissait d'une piqûre intradermique, et nous pouvons nous représenter de la manière suivante la série des phénomènes consécutifs. Les bactéridies implantées dans le derme, par l'inoculation de la piqûre, ont diffusé et proliféré dans les parties avoisinantes, provoquant la réaction vaso-motrice ectasique, œdémateuse et hémorragique, dont nous retrouvons les traces persistantes marquées par la dilatation énorme des capillaires, l'épanchement hémorragique qui a décollé l'épiderme du derme et le derme de l'hypoderme et constitue la masse même de la pustule, enfin, par l'infiltration œdémateuse du pourtour. Dans ces liquides organiques, excellents milieux de culture, les bactéridies se sont multipliées en abondance, plus particulièrement aux points où l'oxygène nécessaire à leur vie leur arrivait plus facilement. C'est là la cause de leur pullulation élective dans la couche sous-épidermique où se trouvent les amas les plus considérables de ces parasites. Et cette localisation n'indique nullement une péné-

tration transépidermique de microbes répandus primitivement à la surface du tégument, ainsi que l'a soutenu Frank, mais correspond seulement à la dissémination et la multiplication électives secondaires des parasites pénétrés dans le derme au niveau de la piqûre.

C'est encore la raison pour laquelle, dans la profondeur, les parasites se rencontrent avec prédilection au pourtour des vaisseaux sanguins, également vecteurs d'oxygène.

Si nous avons particulièrement insisté sur la constitution hémorragique de la pustule maligne, c'est que cela nous permet de rapprocher les lésions qu'elle présente de celles qui se rencontrent partout ailleurs dans l'organisme des sujets qui succombent au charbon, et qui sont semblablement constituées par des processus angiectasiques, œdémateux et hémorragiques (l'escarrification est un phénomène secondaire), et qui surviennent surtout quand les parasites sont plus nombreux localement, ce qui est précisément le cas de la pustule et doit vraisemblablement être attribué à l'abondance plus grande des toxines.

Reproduction expérimentale de la pustule maligne chez le cobaye et la souris.

(N° 147.)

Considérant la pustule maligne comme un cas particulier de l'action toxique locale de la bactéridie charbonneuse, et qui fait défaut dans les infections suraiguës quand les germes pullulent immédiatement dans la circulation générale, sans cultiver d'une manière particulièrement intense au point d'inoculation, il nous a paru possible de reproduire cette lésion chez les animaux sensibles en réalisant une culture locale au point d'inoculation.

On sait que tous les expérimentateurs qui se sont occupés de cette question ont échoué dans cette entreprise malgré les artifices employés. Et nous ne saurions guère rapporter qu'un cas heureux de Chauffard et Laederich qui ont obtenu une lésion locale chez un cobaye, observation intéressante, mais à laquelle manque malheureusement un contrôle bactériologique certain.

Nous avons obtenu une lésion locale d'infection charbonneuse chez le cobaye et la souris, animaux particulièrement sensibles, par un artifice d'inoculation qui, sans réussir d'une façon constante, s'est montré efficace dans un grand nombre de cas.

Lorsqu'on épile à la pince, sans précaution, la peau du dos de l'animal, on voit par places sur la surface dénudée un petit point rouge. En déposant sur ce point une parcelle de culture sur gélose isolée de notre cas de charbon humain, nous avons obtenu des lésions locales, qui tantôt guérissaient, tantôt s'accompagnaient d'un œdème périphérique envahissant, amenant la mort par septicémie. Mais dans ce dernier cas, la mort survenait toujours tardivement, cinq, six et sept jours après l'inoculation au cobaye, alors qu'un animal témoin succombait toujours dans les 48 heures après l'injection sous-cutanée des mêmes cultures selon la technique habituelle.

La lésion locale du cobaye rappelle, par ses caractères macroscopiques, les pustules de l'homme. Si l'on a soin de choisir des animaux à peau blanche, on voit apparaître, au bout de 30 à 40 heures au point d'inoculation, une tache violacée

d'aspect ecchymotique, qui devient ensuite noirâtre, ou même complètement noire, semblable à la pustule humaine et s'entoure d'une couronne d'œdème. Nous avons obtenu plusieurs fois chez le cobaye, mais d'une manière inconstante, des bulles analogues à celles que nous avons décrites chez l'homme, et même dans un cas une vésicule vraie développée entre les couches profondes et les couches superficielles de l'épiderme malpighien; celle-ci ne contenait pas de sang, mais un exsudat albumineux amorphe, riche en polynucléaires et en amas bactéridiens.

Enfin les coupes histologiques de nos pustules malignes expérimentales sont en tous points comparables aux coupes de la pustule humaine de par le siège des hémorragies, la repartition des bactéridies et des leucocytes, la nécrose parcellaire.

Longue persistance de la vitalité des spores charbonneuses injectées chez le rat.

(N° 52, p. 621.)

Nous avons, chez un rat, deux mois après une injection sous-cutanée d'une culture riche en spores et restée sans effet, constaté la persistance de ces spores au point inoculé et vérifié leur vitalité.

XIV. — MÉNINGOCOCCIES

(INFECTIONS A MÉNINGOCOQUES ET A PARAMÉNINGOCOQUES)

Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Traitement par les injections intra-rachidiennes de collargol. Mort. Étude histologique des lésions de la méningite et de l'action locale du collargol.

(N° 164.)

Cette observation suivie d'autopsie nous a permis de faire une étude anatomique complète des lésions méningées d'un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques. Le malade était un homme de 31 ans, débile du système nerveux et vraisemblablement alcoolique (l'autopsie fit constater la présence d'une cirrhose du foie au début), ce qui explique la gravité des symptômes présentés et l'insuccès de la médication. Amené à l'hôpital quatre jours après le début, il présentait à ce moment tous les signes d'une méningite cérébro-spinale de haute gravité. La ponction lombaire donna issue à un liquide purulent à polynucléaires, et contenant des méningocoques intra et extra-cellulaires. La culture fut positive. La mort survint quatre jours après.

Le malade fut traité par les bains chauds, et par l'injection intra-rachidienne de 0,05 centigr. de collargol répétée trois fois.

L'autopsie m ntra une congestion intense des méninges et un exsudat purulent concret, surtout abondant à la base et dans les scissures de Sylvius. Le pus était en nappe continue autour du bulbe et de la protubérance, du renflement lombaire de la moelle et des nerfs de la queue de cheval; en placards disséminés à la partie supérieure de la moelle.

L'imprégnation collargolique est limitée à la partie inférieure du cul-de-sac duremérien, dépassant à peine par en haut la région moyenne du renflement lombaire.

Lésions histologiques de la méningite. — L'examen histologique des diverses régions du système nerveux nous a permis de faire plusieurs constatations intéressantes au sujet de la répartition différente des cellules dans l'exsudat, et dans l'infiltrat interstitiel des méninges enflammées.

Au niveau des centres encéphaliques, l'exsudat est accumulé dans les espaces sous-arachnoïdiens, et est formé d'une masse dense de leucocytes, qui sont en grande majorité des polynucléaires, dont beaucoup sont dégénérés, très peu de lymphocytes, et une assez notable proportion de cellules endothéliales desquamées.

La pie-mère est séparée de la substance cérébrale par un espace rempli d'un exsudat amorphe, vraisemblablement un exsudat albumineux coagulé par les réactifs. Cet œdème de l'espace pie-mérien, différencie ces lésions de celles que nous avons décrites dans la méningite suppurée à pneumocoques et où l'exsudat purulent prédominait justement dans cette région sous-pie-mérienne.

Les feuillets de la pie-mère sont épaissis, leurs cellules conjonctives, très hyperplasiques, sont séparées par une infiltration œdémateuse. Tout le tissu de la membrane est en outre infiltré de lymphocytes, qui se rencontrent également dans les gaines périvasculaires de la surface du cerveau.

Il y a donc un contraste manifeste entre les éléments cellulaires qui constituent l'infiltration interstitielle de la méninge, et qui sont uniquement des lymphocytes, et ceux de l'exsudat cavitaire, en majeure partie des polynucléaires.

Nous avons retrouvé cette même disposition et ce même contraste, sur les coupes de la protubérance et de la moelle, pratiquées à diverses hauteurs et jusqu'au niveau de la queue de cheval.

Et nous avons ainsi, dans une même méningite, les deux modalités cellulaires qui caractérisent les réactions infectieuses, présentant l'une et l'autre une topographie distincte.

Ces deux modalités réactionnelles nous paraissent : l'une, la réaction polynucléaire, représenter le résultat de la diapédèse d'origine sanguine; l'autre, l'infiltration lymphocytique, appartenir plus particulièrement aux réactions lymphatiques qui se montrent, non seulement dans les appareils lymphatiques proprement dits, mais aussi dans les séreuses, les méninges et leurs gaines lymphatiques périvasculaires.

Ces deux réactions sont ici associées, bien que conservant l'une et l'autre leur indépendance relative, mais il est des processus méningés ou nous les trouvons dissociées, ou notamment la réaction lymphocytique paraît seule en cause, et c'est ce qui se produit notamment dans les inflammations subaiguës ou chroniques non exsudatives de la syphilis et de la tuberculose, ou l'examen du liquide céphalo-rachidien dénote seulement la présence de lymphocytes dans la cavité méningée.

La survenance des polynucléaires peut néanmoins se faire dans les mêmes infections, vraisemblablement quand au processus inflammatoire interstitiel se joint la production d'exsudations fibrino-cellulaires dans la cavité arachnoïdienne. Et il nous paraît s'agir ainsi dans la prédominance de ces formes cellulaires dans un cas ou dans l'autre, plutôt d'un degré d'intensité et de diffusion de l'inflammation que d'une relation spécifique avec les formes parasitaires en cause.

Action locale du collargol. — L'examen anatomique nous a montré combien restreinte était la diffusion du collargol injecté dans le cul-de-sac dure-mérien. Son action ne s'est pas étendue au delà du renflement lombaire, ce qui peut d'ailleurs tenir pour une part à la densité des exsudats, mettant obstacle aux mouvements du liquide céphalo-rachidien et immobilisant sur place les parties solides de l'injection, mais nous semble surtout résulter de la fixation rapide du collargol par les éléments de l'exsudat. Le collargol paraît, en effet, avoir été tout de suite fixé par la fibrine et les leucocytes. L'englobement fibrineux s'est effectué au lieu même de l'injection et n'a pas permis une diffusion notable du produit. L'absorption par les leucocytes se constate dans une zone plus étendue, mais encore assez restreinte, et ne dépasse pas en tout cas la région lombaire.

Il s'est donc passé des phénomènes de réaction fibrineuse et phagocytaire, à l'encontre du produit injecté dont nous pouvons seulement constater la présence, sans en pouvoir connaître la valeur au point de vue de l'évolution morbide.

Une photographie jointe à ce Mémoire, représente les lésions de la méningite au niveau d'une scissure du cerveau.

Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Traitement sérothérapique prolongé. Accidents d'intoxication sérique par intolérance ou anaphylaxie.

(N° 171.)

Chez un enfant de 11 mois atteint de méningite cérébro-spinale, nous avons observé, au cours du traitement, des accidents d'intoxication sérique dont la constatation nous a paru de grand intérêt au point de vue des règles de conduite à suivre dans la thérapeutique de cette forme morbide.

L'affection était parfaitement caractérisée comme infection méningococcique par les résultats de la ponction lombaire qui donna un liquide louche, à prédominance de polynucléaires et contenant de nombreux méningocoques inter et intra-cellulaires. La culture et le précipito-diagnostic ont été positifs.

Une première injection de sérum antiméningococcique de Dopter, non répétée le lendemain n'avait produit qu'une amélioration insuffisante. Une deuxième le troisième jour ayant amené l'apyrexie, nous avons cru devoir arrêter le traitement, craignant en raison de l'âge de l'enfant, de donner une trop forte dose. Et après deux jours d'accalmie, les accidents ont reparu avec leur intensité première. La nécessité d'une thérapeutique intensive s'imposait, et nous avons pensé prendre pour guide la température, la persistance de la fièvre paraissant indiquer la nécessité de continuer l'action du sérum. C'est au cours de cette médication, systématiquement prolongée tant qu'une apyrexie franche ne se produisait pas, que sont apparus les accidents sériques.

Très insidieux et très difficiles à reconnaître tout d'abord, puisqu'ils semblaient, en raison de l'heure vespérale de leur apparition, correspondre aux maxima habituels des exacerbations fébriles et se montraient d'ailleurs en continuité directe avec le processus fébrile méningitique.

Rétrospectivement interprétés, ces accidents sériques paraissent avoir commencé

après la huitième injection correspondant à une dose de 64 ou 65 centimètres cubes.

Et ces accidents nous ont paru de la nature des phénomènes anaphylactiques décrits par le professeur Richet.

Les accidents d'anaphylaxie sérique dans la méningite cérébro-spinale, étaient à ce moment encore peu connus en France. Ils avaient été signalés par Flexner et Jobling, puis par Finley et White. Depuis notre travail, de nombreuses observations sont venues en confirmer l'importance, nous citerons entre autres celles de Netter, Salebert, Courtois-Suffit et Dubosc, Sicard et Salin, Hutinel.

Le professeur Hutinel et Darré ont réuni récemment tous ces faits dans un important travail. (Les accidents d'anaphylaxie sérique dans la méningite cérébro-spinale, *Journal médical français*, 15 décembre 1910.)

Notre fait nous paraît indiscutable : les accidents méningés avaient cessé, la

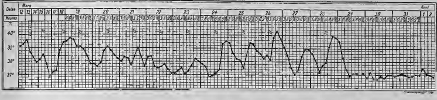


Fig. 97 — Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Accidents sérothérapiques.

Du 12 au 13 mars ne sont inscrites chaque jour que les températures du matin et du soir. A partir du 19 mars, la température est notée toutes les trois heures. Le 24 mars et les jours suivants, l'injection de sérum est suivie d'une ascension thermique de plus en plus forte.

fièvre et l'agitation suivaient l'injection de sérum. Ces accidents cessèrent aussitôt après l'abandon du sérum pour reparaître après une nouvelle injection pratiquée deux jours plus tard et disparaître ensuite d'une manière définitive.

La ponction lombaire montrait la présence d'un liquide jaunâtre ayant la teinte du sérum injecté. Les polynucléaires et les méningocoques avaient disparu, on ne trouvait dans le liquide que de grands mononucléaires. Il est possible que dans ces cas un enkystement du liquide par des exsudats inflammatoires restreignit sa diffusion. Nous ajouterons que dans ces cas ou les phénomènes d'intolérance sont difficiles à dépister, il ne suffit pas pour mettre en évidence la persistance de la fièvre et son exacerbation sous l'influence des injections de sérum, de prendre la température matin et soir comme on le pratique habituellement. La courbe de la température prise toutes les trois heures comme pour les typhiques montre dans notre observation des maxima à 39°,5, 40 degrés, 40°,5 à 9 heures du soir, cinq heures après l'injection de sérum, alors qu'à 3 heures du soir la température était normale ou ne dépassait pas 38 degrés.

Malgré ces incidents, l'évolution n'en a pas moins été finalement favorable. Et la guérison complète, sans séquelles, d'un cas de méningite cérébro-spinale chez un enfant de moins d'un an, doit être comptée comme prouvant la valeur de la sérothérapie antiméningococcique.

Méningite cérébro-spinale chez une femme enceinte. Injections intra-rachidiennes de collargol. Guérison.

(N° 165.)

Observation d'une femme enceinte chez laquelle apparurent tous les symptômes d'une méningite cérébro-spinale caractérisée. La ponction lombaire retira un liquide purulent, riche en polynucléaires mais dans lequel il fut impossible de retrouver, soit par les examens, soit par les inoculations, quelque agent pathogène. La malade fut traitée par les bains chauds et les injections intra-rachidiennes de collargol. Une première injection de 4 centigrammes de collargol fut suivie d'un amendement de tous les symptômes. Une rechute, quelques jours après, nécessita une deuxième injection qui fut suivie de la guérison définitive, sans que le cours de la grossesse ait été troublé. Aucune séquelle n'a été observée par la suite.

Malgré l'absence de preuve bactériologique, les symptômes cliniques et les constatations fournies par l'examen du liquide céphalo-rachidien, nous permettent d'affirmer nettement le diagnostic de méningite cérébro-spinale. Et si cette absence de parasites dans les exsudats plaide en faveur d'une bénignité relative de l'infection, le résultat thérapeutique n'en est pas moins remarquable, étant données les conditions aggravantes de la débilité du terrain et de la concomitance d'une grossesse en évolution.

Un cas de méningite cérébro-spinale à paraméningocoque.

(N° 192.)

Ce fait est intéressant comme exemple d'une forme infectieuse nouvelle, quoique très voisine de la méningococcie commune, ce qui nous permet de l'en rapprocher.

L'affection observée chez un nourrisson se montrait avec les symptômes et les allures générales de la méningite cérébro-spinale. Elle se spécialisait cependant par un certain nombre de particularités et notamment par un contraste manifeste entre le peu de gravité apparente de ces divers symptômes et l'intensité de l'infection méningée telle que la révélait l'examen du liquide retiré à chaque ponction lombaire. En outre, et bien que les caractères généraux du microbe fussent très semblables à ceux du méningocoque, l'injection intra-rachidienne de sérum antiméningococcique, non seulement ne se montra pas efficace, mais amena chaque fois une aggravation temporaire des symptômes et notamment de la fièvre. De fait, une étude plus approfondie du parasite permit de le différencier du méningocoque, par la recherche des réactions d'agglutination et de précipitation, négatives l'une de l'autre et d'établir ainsi qu'il s'agissait de paraméningocoque (Dopter). Ces faits sont donc importants à connaître au point de vue pratique, puisqu'ils ne sont pas influencés par la sérothérapie antiméningococcique.

XV. — PROTOZOAIRES

Abcès amibien du foie. Phagédénisme cutané amibien.

(N° 158.)

L'intérêt de cette observation vient des propriétés particulièrement virulentes qu'ont montrées les amibes après l'incision du foie, au niveau du tégument cutané. La



Fig. 98. — Abcès amibien du foie. Phagédénisme cutané amibien.

peau a été progressivement rongée par une ulcération extensive, phagédénique, rebelle à tout mode de traitement, dans laquelle pullulaient les amibes. Au moment de la mort, l'ulcération qui avait mis à nu les cartilages costaux de la base du thorax mesurait près de 20 centimètres de diamètre.

Nous n'avons pas trouvé de cas semblable dans les observations publiées d'abcès amibiens du foie, et il nous a paru qu'il y avait là une forme véritablement phagédénique et méritant d'être mise en évidence.

Relativement, à la recherche des amibes, nous noterons que tandis que ces parasites se trouvaient en grande abondance dans les grattages de la plaie cutanée, où à l'examen microscopique ils se montraient particulièrement actifs et pourvus de propriétés phagocytaires énergiques, qu'ils étaient également faciles à déceler dans les détritus provenant du grattage des parois de la poche hépatique, nous ne pûmes par contre en trouver dans le pus contenu dans la poche, ni dans celui retiré par ponction exploratrice, ni dans celui qui s'écoula au moment de l'incision. Ce pus demeura

stérile à l'ensemencement. Et ce nous est une nouvelle preuve que la stérilité apparente du pus peut concorder parfaitement avec le parasitisme, et un parasitisme particuliérement nocif comme dans le cas présent. Nos essais de culture des amibes sont demeurés absolument négatifs.

Lésions du foie dans un cas d'abcès amibien.

(N° 158.)

L'abcès est limité par une membrane fibreuse de formation nouvelle, et qui résulte de la coalescence des bandes fibreuses qui se forment par épaississement du tissu conjonctif des espaces porte, tandis que les éléments cellulaires des lobules ont été progressivement détruits. Tandis que les cellules hépatiques disparaissent ainsi dans la paroi fibreuse de l'abcès, les conduits biliaires au contraire ont persisté en grand nombre; beaucoup sont en voie d'atrophie, quelques-uns au contraire sont dilatés et tapissés d'un épithélium conservé et même plutôt hyperplasique. Les vaisseaux sanguins sont au contraire oblitérés par endophlébite ou endartérite. Cette résistance des conduits biliaires au processus inflammatoire du voisinage, sur laquelle on n'a pas, croyons-nous, assez insisté, nous explique la facilité des écoulements de bile, des cholérragies qui se produisent dans l'intérieur des abcès hépatiques. Dans le pus qui recouvre la surface interne de la poche, les amibes se trouvent assez abondants, on en trouve également dans la couche superficielle nécrosée de la paroi mais nous n'en avons pas rencontré plus profondément.

Salpingite amibienne.

(N° 183.)

Nous avons rencontré à l'examen histologique d'une salpingite enlevée chirurgicalement et qui ne se spécialisait d'aucune manière, ni par son histoire clinique, ni par les apparences macroscopiques de la lésion, une forme parasitaire insolite qu'après examen et comparaison, nous avons cru pouvoir considérer comme des amibes. Conclusion qui a été confirmée par le professeur R. Blanchard.

Les éléments parasitaires siégeaient pour la plupart dans la muqueuse, dans ses portions superficielles et sous l'épithélium de surface. Par leur abondance, ils déformaient les plis de la muqueuse, renflés en massue à leur extrémité libre. Quelques-uns aussi se voyaient à l'état libre, dans la cavité salpingienne. C'étaient des éléments volumineux, de 25 à 40 μ, sphériques, à noyau souvent excentrique, et que tous leurs caractéres morphologiques rapprochaient des amibes, et notamment de l'amibe dysentérique, sans qu'il fût possible cependant, vu les conditions de l'observation, de déterminer exactement à quelle variété précise ils appartenaient.

Deux figures accompagnent ce travail.

XVI. — PARASITES ANIMAUX

Appendicites vermineuses.

(N° 168.)

La présence de vers dans les appendices enlevés chirurgicalement est un fait assez fréquemment constaté, mais dont l'interprétation varie selon les observateurs. Nous ne nous occupons que des cas dans lesquels l'action pathogène des parasites nous paraît nettement établie. Ce sont :

1° **Les appendicites avec parasites pénétrés dans les tissus.** — Dans un premier cas, observé en janvier 1900, les parasites se voyaient dans la muqueuse, au niveau des glandes, muqueuses et entre elles dans le tissu conjonctif interstitiel. Il s'agissait de trichocéphales, le parasite fut identifié par le professeur R. Blanchard. Les tissus de l'appendice présentaient des lésions de lymphangite diffuse, ayant eu vraisemblablement son point de départ au niveau de la porte d'entrée créée par la pénétration des trichocéphales.



Fig. 99. — Appendicite vermineuse à trichocéphales.

La muqueuse renferme au voisinage de la surface trois parasites; deux coupés perpendiculairement et un très obliquement. Ils sont situés au milieu des glandes dans le tissu conjonctif interstitiel qui les enkyste. Le tissu de la muqueuse paraît peu altéré mais on remarque dans la sous-muqueuse deux points foncés qui représentent la coupe de lymphatiques engorgés.

Dans un deuxième cas, observé chez un malade qui depuis son enfance était porteur d'oxyures, l'appendice enlevé présentait au centre d'un follicule lymphatique un oxyure complètement inclus au milieu du tissu. Il y avait d'ailleurs, outre les lésions inflammatoires récentes suscitées par le parasite, des lésions anciennes, imputables à des crises antérieures.

Dans ces cas, le mécanisme pathogénique de l'appendicite nous a paru fort simple, les parasites pénétrés dans les tissus agissant en inoculant dans la profondeur les microbes de la cavité intestinale. Et de ce fait, résulte qu'à part la constatation de la présence de l'helminthe dans les tissus, les lésions de l'appendicite en dehors et à distance du point où on le rencontre sont absolument identiques à celles de toutes les appendicites de même intensité inflammatoire et causées par des microbes non spécifiques.

2° **Les appendicites avec parasites intra-cavitaires.** — La simple présence de vers dans la cavité de l'appendice ne semble pas au premier abord devoir être cause d'accidents, d'autant que ce parasitisme, en somme assez banal, est incomparablement

plus fréquent que les accidents inflammatoires qu'on peut lui attribuer. Nous avons cependant, dans un cas où l'appendice enlevé au cours d'une crise d'appendicite était bourré d'oxyures, d'ailleurs situés uniquement dans la cavité et non pénétrés dans les tissus, été frappé de l'apparence hyperplasique des glandes et des appareils lymphatiques qui les uns et les autres présentaient une activité karyokinétique insolite. Et il nous a paru que l'on pouvait admettre également dans ce cas une action nocive des parasites, vraisemblablement toxique, et due à ces sécrétions irritantes, dont nous



Fig. 100. — Appendicite vermineuse à trichocéphales.
Deux des parasites représentés fig. 99 vus à un plus fort grossissement.

pouvons facilement observer une autre manifestation dans les phénomènes de prurit anal si marqués chez les enfants parasités par les oxyures. Cinq planches photographiques annexées à notre Mémoire représentent les lésions des appendicites vermineuses.

Oxyures. Indentification des parasites sur les coupes histologiques. (N° 168.)

Sur les coupes de tissus où se trouvent renfermés des parasites, il est singulièrement malaisé d'identifier les parasites, vus fragmentairement, et sans que le plus souvent soient reconnaissables les parties les plus caractéristiques du corps de l'animal.

Pour les oxyures nous avons cependant signalé une particularité, que nous n'avons trouvée mentionnée nulle part, et qui nous a rendu facile la reconnaissance de ces parasites dans des cas d'appendicite vermineuse, sur les coupes de l'appendice

montrant le plus souvent un segment du corps de l'helminthe, coupé en travers. Les oxyures présentent en effet, de part et d'autre de leur corps, deux saillies linéaires de

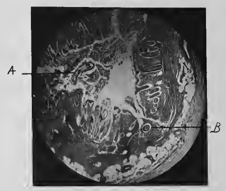


Fig. 101. — Sur cette coupe se voient deux oxyures, l'un libre dans la cavité en A, l'autre sectionné transversalement est situé dans la paroi au centre d'un follicule lymphatique sectionné en B. (Les craquelures du tissu autour de ce follicule sont le résultat d'une défectuosité de la préparation et non une lésion). (Obj. 2, oc. 1.)



Fig. 102. — Appendice renfermant dans sa cavité sept oxyures, dont quatre sont des femelles remplies d'œufs. La coupe photographiée était colorée au bleu polychrome qui fait ressortir avec une particulière netteté les épines caractéristiques, symétriquement placées de chaque côté du corps des oxyures. (Obj. 2, oc. 1.)

leur enveloppe chitineuse qui sur les coupes transversales se voient comme deux épines superficielles insérées aux deux pôles opposés de la circonférence externe de

l'animal. Ce détail est parfaitement net, la couche externe du parasite étant particulièrement résistante et se colorant avec intensité par les réactifs usuels, et notamment par le bleu polychrome. Deux photographies de notre Mémoire, montrent très nettement ces apparences.

Ouverture d'un kyste hydatique suppuré du foie dans les voies biliaires. Conditions favorisantes de cette complication.

(N° 159.)

L'histoire est celle d'une femme de 51 ans qui succomba à des accidents d'ictère grave, deux mois environ après la rupture de son kyste dans les voies biliaires et un commencement d'élimination de son contenu par la voie intestinale.

Indépendamment de particularités cliniques et anatomiques intéressantes, le fait nous a fourni, par l'examen histologique des lésions du foie au niveau de la paroi de la poche, une explication du mécanisme de cette évolution particulière des kystes hydatiques de cet organe.

Si l'ouverture des kystes hydatiques et des abcès du foie peut se faire avec prédilection dans les voies biliaires, moins importantes comme dimensions que les autres conduits intra-hépatiques, que les vaisseaux porte et sus-hépatiques, c'est que, tandis que ces derniers subissent du fait de l'irritation inflammatoire du voisinage, une oblitération progressive, la vitalité particulière des cellules épithéliales des conduits biliaires leur permet de résister jusque dans la membrane fibreuse de la paroi kystique et jusque dans la zone de dégénérescence et de nécrose totale de la surface interne de la poche. Ainsi se trouve maintenue la cavité de ces vaisseaux, qui au moment de l'ulcération progressive de la paroi restent ouverts et en communication facile avec la cavité du kyste. Nous en avons eu la preuve dans l'infection à distance de ces conduits par les amas microbiens partis du foyer infecté; dans la facilité des cholérragies dans la cavité de la poche; et c'est ainsi enfin que peut se comprendre l'élimination des hydatides quand les conduits ouverts sont les grosses voies biliaires au voisinage du hile du foie.

Un deuxième point intéressant concerne la recherche des éosinophiles, dans le voisinage du kyste, et sur la présence desquels M. Chauffard et ses élèves ont particulièrement attiré l'attention. Dans ce cas, nous n'en avons pas trouvé dans la paroi de la poche, ni dans le tissu hépatique avoisinant. Mais sur les coupes de la rate, on trouvait une proportion tout à fait insolite d'éosinophiles. Ils se trouvaient exclusivement dans les sinus de la pulpe.

Enfin dans un autre fait de kyste hydatique du foie, que nous avons signalé à ce propos, nous avons au contraire trouvé dans la paroi un très grand nombre de cellules éosinophiles.

Deux photographies jointes à notre travail représentent les lésions histologiques des conduits biliaires au voisinage de la poche.

CINQUIÈME PARTIE

MALADIES GÉNÉRALES ET INTOXICATIONS

I. — MALADIES GÉNÉRALES. DIABÈTE

Action des rayons X chez les diabétiques.

(N° 175.)

L'extraordinaire puissance de pénétration des rayons X au travers des tissus de l'organisme et l'influence électivement efficace qu'ils peuvent exercer sur des éléments, non seulement de la surface du corps, mais même situés à toute profondeur, nous donnent à penser que ces agents physiques doivent être utilisables dans le traitement de nombre de viscéropathies où la sensibilité morbide des cellules les rend accessibles à leur action aux doses faibles que l'on peut qualifier de thérapeutiques et sans que les éléments interposés en soient aucunement altérés.

L'emploi des rayons X chez les diabétiques nous a en effet montré une sensibilité extraordinaire de l'organisme chez certains de ces malades, même à des doses excessivement faibles et se traduisant par des modifications importantes de la composition du sang et des urines. Les modifications constatées du côté des urines et du côté du sang ont été en effet considérables puisque dans un cas nous avons vu une irradiation faible de la région hépatique à la dose de 2 H, de rayons d'intensité n° 9 suivie dans les 24 heures d'une élévation du chiffre de l'élimination du sucre atteignant 607 grammes. Avant l'irradiation le chiffre du sucre était de 1002 grammes par jour; le lendemain il était monté à 1609 grammes. Parallèlement, et plus rapidement encore, le chiffre des hématies qui, avant l'irradiation était de 3 470 000 par millimètre cube, tombait en trois heures à 1 170 000. Ce sont là du reste les chiffres les plus élevés que nous ayons observés.

Ces résultats immédiats de l'action des rayons, si curieux soient-ils, paraîtraient au premier abord peu encourageants, si l'évolution ultérieure ne venait en modifier les conséquences et amener ensuite un résultat inverse. Car d'une part le chiffre globulaire se remonte rapidement, et peut dépasser le taux primitif d'avant l'irradiation et d'autre part, après une élimination glycosurique exagérée, nous avons vu la quantité de sucre urinaire baisser bien au-dessous des proportions indiquées dans nos premières analyses.

Cette intensité de l'action des rayons nous a paru en rapport avec la forme du

diabète et nous avons en effet trouvé de notables différences selon les malades en observation.

Le diabète maigre, correspondant au type clinique du diabète pancréatique, se caractérise par une sensibilité très grande aux irradiations qui déterminent cette augmentation immédiate et parfois excessive de la glycosurie et très rapidement aussi une diminution considérable du chiffre globulaire.

Le diabète gras, de souche arthritique, ne réagit au contraire que très faiblement, ou même pas du tout. Nous avons dans notre travail étudié deux cas de diabète maigre, à forme particulièrement grave et trois cas de diabète gras.

Chez notre premier malade, homme de 28 ans, entré pour une forme grave de diabète, compliquée de tuberculose pulmonaire, nous voyons que du 10 décembre, date de l'entrée à l'hôpital, jusqu'au 25 mars la quantité de sucre éliminé chaque jour dans les urines a été continuellement croissant en progression régulière et sans paraître aucunement influencée ni par le régime anti-diabétique avec suppression des sucres et des féculents, ni par l'opothérapie pancréatique. Le chiffre de l'élimination quotidienne glycosurique est ainsi passé de 487 grammes à 1002.

Immédiatement après la première séance d'irradiation à la faible dose de 2 H, élévation brusque à 1609 grammes. Puis descente rapide. Une semaine après, le chiffre du sucre est le même qu'avant l'irradiation et tombe même ensuite à 655 grammes.

Une semaine après la seconde irradiation, nouvelle chute à 623 grammes.

La troisième irradiation détermine comme la première, mais avec moins d'intensité, une élimination glycosique exagérée, 741 grammes le lendemain, 847 grammes le surlendemain, puis deux jours après, à la deuxième analyse pratiquée, on ne trouve que 600 grammes de glycose, soit un chiffre inférieur de 400 grammes à celui observé avant la première irradiation et se rapprochant des chiffres fournis par les analyses du début du séjour du malade à l'hôpital.

En résumé, exaltation immédiate et même considérable du chiffre de l'élimination glycosurique, et abaissement consécutif plus ou moins durable.

Les modifications sanguines montrent après chaque irradiation un abaissement considérable du chiffre globulaire. Trois heures après la première irradiation, chute de 2 000 000. Puis la réparation s'effectue graduellement et, treize jours après, le chiffre globulaire se rapproche du chiffre primitif. Une nouvelle irradiation à dose moindre (1 H) produit une diminution encore considérable bien que moindre que la première de 1 100 000. La réparation est plus rapide et en 7 jours le chiffre des hématies est à peu près rétabli. Troisième irradiation de 1 H 1/2, chute globulaire de 980 000, suivie d'une réparation qui en 7 jours fournit un chiffre supérieur de 400 000 à celui observé avant la première irradiation.

En somme, malgré les énormes déperditions qu'accusent les pourcentages après les premières irradiations, le résultat final est plutôt favorable et dans le sens d'une amélioration de la composition du sang. Fait d'autant plus remarquable, qu'il s'est produit en dépit des progrès incessants d'une tuberculisation cavitaire du poumon.

Notre deuxième observation de diabète maigre, concernant un cas d'ailleurs moins grave que le précédent, nous a donné tant au point de vue des modifications sanguines que des variations de l'élimination glycosurique des résultats absolument comparables.

Les résultats consécutifs ont été pareillement similaires; d'une part nous avons

observé une accoutumance rapide faisant que les modifications aussi bien du sang que des urines ont été moindres après chaque séance, et d'autre part nous avons vu que ces déperditions considérables, loin d'aboutir à une aggravation durable de ces symptômes, étaient au contraire rapidement compensées.

Dans les trois cas de diabète gras, de type arthritique que nous avons étudiés parallèlement, les effets des irradiations ont été au contraire infiniment atténués, ou nuls, ou contradictoires

Ce qu'il faut, en somme, retenir de nos observations c'est la sensibilité excessive que présentent les diabètes graves à l'action des rayons.

Quant au mode de cette action, il est assez difficile à préciser. Est-ce seulement au niveau du foie qu'ont agi les rayons sur la masse sanguine circulante, pendant le temps en somme très court de leur application; ou les organes hématopoiétiques actifs, moelle costale, moelle des vertèbres, n'ont-ils pas été impressionnés profondément? C'est une hypothèse qu'il nous paraît difficile de prouver, mais qui ne nous semble pas invraisemblable étant donné ce que nous savons des actions à grande profondeur des rayons X sur les éléments sensibles.

En ce qui concerne la glycosurie, nous ne pouvons également que faire des hypothèses pathogéniques. Cette élimination colossale résulte-t-elle d'un accroissement de la glycogénie ou d'une transformation massive du glycogène hépatique, ou au contraire, d'une inhibition du processus glycolytique? Ou l'action des rayons agissant à faible dose sur le foie ne produit-elle pas une excitation fonctionnelle exagérant les fonctions glycogénique et glycoso-formatrice, et suivie d'un hypo-fonctionnement peut-être dû simplement à l'épuisement des réserves, des matériaux formateurs du sucre, d'où l'élimination diminuée consécutivement observée?

Action des rayons de Rœntgen sur le sang dans le diabète.

(N° 189.)

Dans ce dernier travail, utilisant, outre les observations qui nous avaient servi antérieurement, un cas nouveau de diabète grave, nous avons complété notre étude des modifications du sang des diabétiques sous l'influence des irradiations, cherché à répondre aux objections qui nous avaient été opposées, et enfin à résoudre quelques-uns des problèmes que l'étude des faits nous suggérait.

L'énorme diminution du nombre des hématies après chaque séance d'irradiation est-elle la conséquence d'une destruction, ou les rayons n'agissent-ils pas à la façon d'un excitant vaso-moteur de telle sorte que les hématies s'accumulant dans les organes centraux, la périphérie ne recevrait pendant les quelques heures que durerait cette action qu'un sang pauvre et dilué? On peut encore se demander si les rayons de Rœntgen sont bien la seule cause des phénomènes observés (Béclère).

Nous écartons tout d'abord l'hypothèse de défauts de technique. Les examens ont dans chaque cas été pratiqués par la même personne, avec la même technique; et la constance des résultats, la discordance entre les variations des hématies et des leucocytes, l'absence de telles variations chez les diabétiques gras, nous paraissent des arguments suffisants à eux seuls pour éliminer cette objection.

Et nous pensons qu'il s'agit bien d'une destruction cellulaire directe et non de phénoméne vaso-moteur ou tout autre.

Il est, en effet, difficile d'admettre que dans une action vaso-motrice, les leucocytes échappent à la concentration du sang dans les viscères et subissent, comme nous l'avons observé, des variations, indépendantes et même en quelque sorte opposées à celles des hématies.

L'examen cytologique montre de nombreuses formes de dégénérescence des hématies aprés chaque irradiation.

Enfin expérimentalement nous avons pu démontrer que les hématies diabétiques présentaient *in vitro* une fragilité plus grande à l'action des rayons que les hématies de sang normal. Le sang d'un diabétique après exposition des rayons présentait une hémolyse notable, les hématies normales restant dans les mémes conditions inaltérées.

Dans tous nos cas de diabète maigre, nous avons trouvé un rapport exact entre les modifications des hématies, et celles de la glycosuric.

Dans notre premiére observation une dose de 2 H de rayons diminue le chiffre des hématies de 72 pour 100, et augmente la glycosurie de 60 pour 100.

Chez notre deuxiéme malade, après une séance de 2 H 1/2, chute de 12 pour 100 des hématies et augmentation de 31 pour 100 du sucre urinaire.

Chez la troisième. une dose de 5 H produit une diminution des hématies de 40 pour 100 et une augmentation de la glycosurie de 26 pour 100.

Dans les diabétes gras, au contraire, il est impossible de relever une telle synergie entre les variations des hématies et du sucre.

Relativement aux variations leucocytaires, nous signalerons seulement que dans le diabète grave on observe aprés chaque irradiation une leucopénie immédiate et qui précéde la poussée de polynucléose habituelle.

En somme dans le diabéte et surtout dans ses formes graves le sang réagit d'une façon trés spéciale, un peu comme dans les leucémies; les hématies normales échappent, au contraire, à cette action. On en doit donc conclure qu'il existe au moins dans certains cas de diabéte des altérations de la structure des hématies relevant des troubles de méme ordre de l'hématopoïèse. Ce que confirment d'ailleurs les travaux les plus récents qui nous montrent le grave trouble que les hématies présentent dans leur teneur en lipoïdes contrastant avec une proportion normale de ces lipoïdes dans le sérum. Nous savons en outre depuis les nombreuses recherches de Lépine qu'une forte proportion du sucre du sang est renfermé dans les hématies. Et par là nous comprenons et leur fragilité et ce fait que leur destruction mette en liberté une quantité considérable de sucre dans le sang, puis dans les urines.

Pour conclure, les rayons X produisent, dans le diabète, des réactions nombreuses et complexes, dont nous ne connaissons sans doute qu'une partie.

Aux doses que nous avons employées, ils provoquent une certaine excitation de la glycogénie hépatique ; c'est là un phénomène accessoire et le plus souvent masqué par les suivants.

Leur action sur les organes hémopoiétiques se retrouve ici avec ses caractéres habituels ; excitation se traduisant par un état passager d'hyper-fonctionnement. La leucocytose avec hyperglobulie en est l'effet, suivie d'une leucopénie secondaire, tous phénomènes temporaires. Cette action n'est marquée que dans les diabètes sans dénu-

trition; dans les diabètes graves, elle est encore marquée par une nouvelle réaction.

En effet, les rayons agissent directement sur les éléments du sang. Ils peuvent donner une exagération légère et transitoire de la glycolyse, mais celle-ci est le plus souvent neutralisée par l'exagération de la glycogénie hépatique. La destruction immédiate d'un certain nombre de leucocytes se traduit par la leucopénie primitive, rapidement compensée par la réaction leucopoiétique; la conséquence de ce dernier fait est la diminution du pouvoir glycolytique, qui vient accentuer la glycosurie immédiate. Quant aux hématies, elles présentent, dans les diabètes graves, une fragilité toute spéciale, due vraisemblablement à des lésions de leur constitution chimique. Détruites, elles mettent en circulation la quantité considérable de sucre qu'elles renferment et provoquent une poussée brusque de la glycosurie; celle-ci n'est que temporaire et dure autant que dure la destruction des hématies.

Dans les diabétes gras, au contraire, les hématies sont beaucoup plus stables et résistent aux rayons comme celles du sang normal. Partant, le sucre qu'elles renferment n'est pas mis en liberté, et seule l'action des rayons sur le foie et la glycolyse normale du sang est apparente.

Ainsi s'opposent davantage les deux grands types cliniques de diabète. Les uns, diabète gras, ont une formule hématologique à peu près normale (sauf la leucocytose, qui serait d'ailleurs d'un bon pronostic, puisqu'elle accentue la glycolyse), et les rayons n'ont que peu d'influence sur eux. Les autres, diabètes maigres, s'accompagnent d'une dénutrition générale de l'organisme. Leur sang porte la marque de la déchéance générale et subit largement l'influence d'un facteur étranger, tel que les rayons de Rœntgen. Peut-être cette sensibilité est-elle le fait de lésions encore inconnues des organes hémopoiétiques, et peut-être certains de ces diabètes graves ont-ils justement pour substratum une lésion primitive ou secondaire du sang ou de ces organes.

En tout cas, si, au point de vue thérapeutique, les rayons ne nous ont encore donné que peu de résultats et si des recherches nouvelles sont nécessaires dans cette voie (quoique l'évolution de la glycosurie dans les diabètes maigres soit trés encourageante), il ressort du moins que nous avons, dans les rayons X, un précieux élément de différenciation entre les diabètes avec ou sans dénutrition et que, peut-être, il y a là un facteur important de plus pour le pronostic et le traitement du diabète.

Action des rayons de Rœntgen chez les diabétiques.

(A propos d'une communication de M. Béclère.)

(N° 177.)

L'observation rapportée par M. Béclère d'un malade diabétique et leucémique qui, à la suite des irradiations, n'a présenté aucune modification de son élimination glycosurique, n'est nullement probante et ne peut même pas compter comme fait négatif, d'ailleurs possible, puisqu'il ne s'agissait pas de la forme de diabéte maigre que nous considérons comme particuliérement sensible. Mais, en outre, il n'y a pas eu d'examen d'urine immédiatement aprés les séances d'irradiation, et c'est à ce moment que s'observent les grandes variations provoquées par l'action des rayons. Enfin, il ne fut pas fait d'examen du sang.

Sur les modifications de la glycosurie diabétique produites par l'irradiation du foie.

(A propos d'une communication de MM. Aubertin et Bordet.)

(N° 178.)

Le travail de ces deux auteurs est confirmatif des résultats que nous avons publiés.

Intégrité du pancréas dans un cas de diabète maigre.

(N° 175.)

Dans un cas de diabète maigre, correspondant exactement au type clinique du diabète pancréatique, et par la brusquerie de son début, et par l'intensité de ses symptômes, et enfin, par la rapidité de son évolution, l'examen minutieux du pancréas ne nous a permis de déceler aucune lésion, aussi bien dans ses apparences macroscopiques qu'au point de vue des altérations fines d'ordre histologique. Nous avons à ce propos remarqué que trop souvent on trouve, dans les observations publiées, la mention de lésions insuffisamment démontrées ; qu'on ne saurait, à ce point de vue, se passer de l'examen histologique et que celui-ci est particulièrement délicat, le pancréas pouvant, en outre des altérations cadavériques par putréfaction, particulièrement précoces en raison de ses connexions avec la masse septique des intestins, présenter des phénomènes d'auto-digestion, simulant à merveille des lésions pathologiques.

Opothérapie pancréatique dans le diabète.

(N° 150.)

Observation de diabète grave chez un homme de 25 ans, légèrement amélioré par l'opothérapie pancréatique.

II. — INTOXICATIONS. — SATURNISME

Le rein saturnin.

(N° 69.)

Le rein saturnin, tel qu'il se rencontre chez les malades ayant subi une intoxication de très longue durée, présente un certain nombre de caractères particuliers.

C'est un rein atrophié, diminué du quart, du tiers, de la moitié de son volume et de son poids. L'atrophie porte symétriquement et assez également sur les deux reins, et surtout c'est pour chaque rein une atrophie régulière, uniforme. Après décortication, la surface du rein apparait granuleuse en totalité, finement et également granuleuse. En coupe, on voit que l'atrophie porte principalement sur la couche corticale.

Les artères à parois épaisses sont saillantes au niveau de la coupe. Dans un cas, nous avons trouvé de petits calculs dans le bassinet. Et de fait, par tous ses caractères,

le rein saturnin se rapproche plus du rein goutteux que de toute autre variété de néphrite atrophique.

Enfin ces caractères du rein saturnin appartiennent seulement à l'intoxication chronique ancienne, car, dans deux cas d'encéphalopathie saturnine que nous avons observés chez des malades récemment intoxiqués, la morphologie du rein nous a paru normale.

Les lésions histologiques sont caractérisées par une sclérose diffuse principalement corticale. La sclérose est intertubulaire ou glomérulaire, et les lésions présentent leur maximum d'intensité à la surface du rein, pour aller de là en décroissant, à mesure qu'on pénètre dans la profondeur. Le tissu de sclérose se présente suivant deux modalités principales : 1° une sclérose diffuse intertubulaire, assez régulièrement répartie, où l'on voit une mince bande de tissu fibreux adulte séparer les tubuli ; cette sclérose est en réalité péricapillaire, et le tissu conjonctif néoformé est séparé de l'épithélium des tubuli par une membrane propre plus épaisse que normalement. Dans les cas avancés, cette sclérose régulière se voit aussi dans les pyramides entre les tubes excréteurs ; 2° en outre de la sclérose régulière péricapillaire, on trouve de place en place, et particulièrement près de la surface, des îlots conjonctifs plus étendus, irréguliers, anguleux, pyramidaux, qui se joignent par bandes fibreuses, et renferment des tubuli atrophiés, en collapsus, parfois même réduits uniquement au vestige de leur membrane propre. Ces îlots de sclérose correspondent généralement à des régions où les glomérules ont subi la transformation fibreuse complète.

Les glomérules sont en effet le siège d'une sclérose élective, qui atteint particulièrement le bouquet glomérulaire et le transforme plus ou moins complètement en un bloc de tissu fibreux imperméable. Cette transformation se fait en commençant par les glomérules les plus proches de la surface du rein. Dans les cas peu avancés, c'est là seulement que se rencontrent les glomérules fibreux ; dans les cas plus anciens, la corticalité est tout à fait à la surface formée d'un tissu fibreux semé de blocs glomérulaires fibreux ou hyalins.

Les lésions épithéliales sont variables dans les faits que nous avons observés. La forme la plus générale des lésions épithéliales est l'atrophie simple. Comme degré extrême, cette atrophie aboutit au collapsus des tubes épithéliaux dont la membrane propre, plissée et ratatinée, représente le dernier vestige. D'autres fois, les tubuli sont irrégulièrement dilatés par l'accumulation d'exsudats dans leur cavité avec formations vacuolaires dans les cellules. Ces lésions nous ont paru moins constantes.

Les artères sont généralement atteintes d'endartérite de moyenne intensité ; épaississement régulier de la membrane interne sans oblitération ni thrombose.

Ces lésions sont en somme celles d'une néphrite interstitielle, d'une sclérose rénale progressive, portant spécialement sur la zone intertubulaire péri-capillaire et sur les capillaires glomérulaires ; nous insisterons sur l'uniforme répartition des lésions et sur leur prédominance corticale qui nous paraissent constituer les caractères essentiels de l'altération, tandis que les îlots de sclérose irrégulière correspondent simplement au collapsus atrophique des tubuli efférents des glomérules sclérosés. A côté de ces lésions conjonctives péri-vasculaires prédominantes, les lésions épithéliales sont variables et inconstantes, plutôt atrophiques et vraisemblablement secondaires. Aussi serons-nous porté à chercher les causes et le début des altérations dans un

trouble initial d'origine vasculaire, le siège même du tissu de sclérose autour des capillaires, capillaires des glomérules et capillaires du labyrinthe, la prédominance dans la région corticale où les troubles circulatoires se font sentir à leur maximum ; enfin le peu d'intensité et l'inconstance des lésions épithéliales, tout nous indique comme siége initial du mal, de l'action morbide pathogène, le système vasculaire, l'appareil sécréteur proprement dit ne paraissant intéressé que secondairement.

Cette action vasculaire nocive nous semble devoir être attribuée, non à l'endartérite diffuse constatée dans la plupart des cas, mais à sa cause probable, l'hypertension artérielle. Celle-ci est constante et précoce; elle est antérieure à la néphrite et non causée par elle ; et cette antériorité nous paraît particulièrement bien démontrée par l'une des observations d'encéphalopathie saturnine à laquelle nous faisions allusion précédemment et dans laquelle nous avons constaté pendant la vie une hypertension de 26 à 30 centimètres de mercure, mesurés au sphygmomanomètre de Potain, tandis qu'à l'examen des reins *post mortem*, nous n'avons trouvé, même au microscope, aucune trace de néphrite, l'intoxication étant de date trop récente pour que celle-ci ait eu le temps de s'établir.

L'hypertension vasculaire serait le phénomène toxique initial, peut-être dû à l'action propre du plomb, soit sur les appareils vasculaires, soit sur le système nerveux.

De ces faits, nous conclurons que la néphrite chronique saturnine est une néphrite scléreuse atrophique par hypertension vasculaire et non une néphrite d'excrétion.

Estomac saturnin.

(N° 96.)

Si déjà pour le rein il est difficile de reconnaître ce qui doit être attribué au saturnisme et ce qui peut relever de causes morbides associées et plus fréquentes, la difficulté est plus grande encore pour l'estomac, en raison de la banalité des lésions de gastrite et surtout de la fréquence extrême de la gastrite chronique alcoolique chez les sujets soumis à l'intoxication saturnine. C'est donc plutôt d'après les particularités rencontrées dans des gastrites communes chez des saturnins, que sur un type isolé et pur, que nous pouvons essayer une description de la gastrite saturnine.

Donc à côté de lésions communes, atrophies glandulaires avec diminution du nombre des glandes et tendance à la multiplication de leurs culs-de-sac, modifications des revêtements épithéliaux, disparition ou simple diminution des types cellulaires différenciés, transformation muqueuse ou cylindrique simple à type de revêtement indifférent, et parfois début d'évolution adénomateuse, ce qui nous paraît porter plus particulièrement l'empreinte du saturnisme, c'est la présence d'une sclérose régulière intertubulaire, se rencontrant d'une manière diffuse et générale dans la muqueuse gastrique dont elle détermine un léger épaississement, tandis que les couches sous-muqueuse et musculaire restent non modifiées; sclérose interglandulaire sous forme de bandes fibreuses, montant entre les glandes, écartant les culs-de-sac, se continuant au-dessous, au niveau de la musculaire muqueuse et assez régulièrement répartie pour que le dessin général de la muqueuse n'en soit pas notablement modifié. Pour tous

ses autres caractères, la gastrite chronique saturnine se confond avec la gastrite alcoolique qui lui est constamment associée.

Encéphalopathie saturnine et hypertension artérielle.

(N° 98.)

Cette observation nous a paru présenter un double et capital intérêt, et au point de vue de la pathogénie de l'encéphalopatie saturnine, et aussi en ce qui concerne la pathogénie de l'hypertension, questions particulièrement discutées en ces dernières années.

L'histoire clinique est celle d'un homme de 21 ans qui, soumis depuis cinq ans à l'intoxication plombique comme potier d'étain, fut, dans le décours d'une colique saturnine, pris d'accidents cérébraux qui bientôt se caractérisèrent comme encéphalopathie toxique avec attaques convulsives amenant la mort en quelques jours.

Une première constatation nouvelle fut la démonstration d'une élévation considérable de la tension artérielle qui mesurée au sphygmomanomètre de Potain s'élevait d'abord à 26 cent. de hg. puis 30 immédiatement avant l'attaque convulsive, pour redescendre à 26 après sa terminaison.

L'examen des urines permettant d'autre part d'éliminer l'hypothèse d'accidents urémiques, en démontrant l'intégrité de l'élimination rénale et l'absence de néphrite qui fut d'ailleurs confirmée par l'étude anatomique des reins, l'hypertension se montrait ainsi comme le phénomène essentiel de l'encéphalopathie saturnine, et c'est en effet sur notre observation que M. Vaquez a pu s'appuyer quand dans ses travaux sur l'hypertension il a voulu établir la pathogénie des attaques convulsives qui dans l'intoxication saturnine en sont la conséquence. (Vaquez; de l'Hypertension, *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 1904.)

Les constatations anatomiques ne sont pas moins importantes. Elles se résument en : œdème uniforme de tout le cerveau; hypertrophie cardiaque portant surtout sur le ventricule gauche; intégrité complète des reins et des capsules surrénales; et sauf une certaine étroitesse de l'aorte vraisemblablement congénitale, absence de toute lésion des grosses et des petites artères.

L'analyse chimique des organes pratiquée par M. Meillère a décelé la présence du plomb dans les tissus, et notamment dans la substance grise du cerveau.

Cette encéphalopathie ne saurait, en raison de l'absence complète de lésions rénales, être attribuée à une cause urémique, et nous devons la considérer comme la manifestation de l'œdème cérébral causé par l'hypertension artérielle.

L'hypertension est en effet le phénomène dominant de l'histoire clinique. Mais quelle est sa cause? Il n'y a pas évidemment à faire intervenir l'influence d'une néphrite qui n'existe pas; pas davantage d'une artérite des petites artères, également absente; et il n'y a aucune trace d'athérome dans les grosses artères. Nous voyons en outre la preuve de son ancienneté dans l'hypertrophie du ventricule gauche. Et nous pensons que l'hypertrophie comme l'hypertension sont d'origine toxique.

Alors on peut se demander si le poison saturnin a effectué son action nocive soit directement sur le système vasculaire, cœur, fibres musculaires des artères, soit par l'intermédiaire du système nerveux, soit enfin, comme le suppose M. Vaquez, par l'exal-

tation fonctionnelle des capsules surrénales dont les propriétés hypertensives sont aujourd'hui connues.

L'absence de toute lésion des capsules surrénales, ou de tout indice d'une particulière activité fonctionnelle de ces glandes, l'absence de toute lésion athéromateuse contrastant avec les résultats obtenus par M. Josué dans l'expérimentation de l'adrénaline à doses répétées chez les animaux, ne sont pas en faveur de la pathogénie surrénale de l'hypertension saturnine.

Au contraire, l'hypothèse d'une action nerveuse toxique influençant l'appareil vasculaire, et causant ainsi l'hypertension par action indirecte sur les muscles du cœur et des artères, nous paraît infiniment probable. Et la constatation locale du plomb dans la substance grise, sa longue persistance dans ce tissu (Meillère), la fréquence et l'importance des déterminations purement nerveuses de l'intoxication saturnine nous paraissent des arguments importants à l'appui de cette opinion, plus encore que les lésions d'œdème cérébral que nous avons constatées, et que nous croyons secondaires.

Et c'est sous l'influence du trouble fonctionnel hypertension que d'après nous doivent se produire les lésions d'organes caractéristiques de l'intoxication saturnine, et qui chronologiquement semblent, d'après les faits que nous avons observés, se sérier dans l'ordre suivant : d'abord l'hypertrophie ventriculaire gauche; ultérieurement l'endartérite et l'athérome; et enfin la néphrite interstitielle atrophique.

III. — HYDRARGYRISME

Stomatite intense et récidivante produite par une injection mercurielle insoluble faite cinq mois auparavant. Guérison par extirpation du foyer de l'injection. Examen histologique de cette lésion.

(N° 141.)

Cette observation concerne un cas de stomatite mercurielle particulièrement tardive, puisqu'elle survint cinq mois après l'injection, et que le diagnostic de l'intoxication, faute de renseignements suffisants de la part de la malade, dut être assuré par l'examen chimique des urines qui permit d'y déceler la présence du mercure. Alors que les moyens usuels de traitement, par les lavages de la bouche, le chlorate de potasse, se montrèrent absolument insuffisants, la guérison fut rapidement produite par l'extirpation chirurgicale du foyer de l'injection. Cette intervention, encore très rarement pratiquée, nous paraît d'autant plus justifiée que ces intoxications par produits mercuriels insolubles injectés dans les tissus peuvent être fort graves et parfois même mortelles.

Un autre intérêt de notre observation est tiré de l'examen histologique très complet que nous avons pratiqué de la nodosité enlevée, et qui nous a fourni quelques déductions intéressantes au point de vue du mécanisme de la résorption des produits médicamenteux injectés dans les tissus. Voici comment nous nous en représentons le cycle évolutif :

L'injection pénétrée dans le tissu sous-cutané s'est creusé des logettes multiples

par distension du tissu préexistant, qui d'autre part a végété sous cette influence irritative, par un travail complexe de prolifération des cellules fixes, de diapédèse leucocytaire et de sclérose.

La résorption des parties constituantes de l'injection peut être facilement suivie pour la graisse qui se voit remplissant des cellules vacuolaires, cellules fixes et gros mononucléaires à protoplasma abondant, et situées soit dans des cavités du tissu, soit en infiltration au pourtour.

Mais, et vraisemblablement en raison de leur excès de fonctionnement et d'une sorte d'indigestion de la graisse résorbée, il survient dans ces amas de cellules des foyers partiels de nécrose, et les polynucléaires qui y pénètrent en grand nombre paraissent en effectuer la résorption et par suite la mobilisation.

Si nous pouvons ainsi suivre assez aisément les étapes de la résorption de la graisse, il est plus difficile d'en faire autant pour le sel mercuriel qui l'accompagne. On voit bien dans les amas salins apparaître des globes de mercure métallique, ce qui confirme ce que nous savons depuis les travaux du professeur Pouchet et de Merget sur l'évolution des sels mercuriels introduits dans les tissus, la résorption ne s'en effectuant qu'après transformation en mercure métallique du sel insoluble injecté. Mais que deviennent ensuite ces globes mercuriels? Nos préparations ne nous le montrent pas. Nous n'avons pas vu dans les cellules de particules mercurielles reconnaissables, ni dans les cellules vacuolaires, ni dans les leucocytes polynucléaires. Il est plus que probable que le mercure est résorbé sous une autre forme, sous forme soluble, peut-être avec la graisse par les cellules vacuolaires et repris ensuite par les polynucléaires, dans les foyers de désintégration, dont la formation tardive correspondrait alors à l'évolution même de l'intoxication, manifestée seulement cinq mois après la pénétration de l'agent toxique dans les tissus.

SIXIÈME PARTIE

AFFECTIONS DES ORGANES

I. — SYSTÈME NERVEUX

Syndrome de Weber produit par une tumeur du lobe temporal.

(N° 106.)

Chez une malade antérieurement opérée de cancer du sein, nous avons observé une hémiplégie droite complète, atteignant les membres et la face, et s'accompagnant d'une paralysie totale du moteur oculaire commun du côté opposé, en somme un syndrome de Weber. L'intérêt de ce fait, que nous rencontrions pour la seconde fois, dans des conditions identiques, c'est-à-dire comme accident de métastase du cancer du sein, consiste, qu'en ce dernier cas et contrairement à la règle qui veut qu'un semblable syndrome indique une lésion pédonculaire ou pédonculo-protubérantielle, frappant en même temps le faisceau moteur non encore entre-croisé et à sa sortie du névraxe, le nerf moteur oculaire commun, qui se rend à l'œil du même côté que la lésion, était produit par une tumeur du lobe temporal.

Il s'agissait, en somme, d'une paralysie alterne non isthmique et, peut-on dire, topographiquement dissociée. La tumeur du lobe temporal gauche, noyau de cancer métastatique, envoyait, d'une part, un prolongement saillant en bas qui écrasait le tronc de l'oculo-moteur commun, d'où l'ophtalmoplégie directe, cependant que sa face supérieure intra-hémisphérique refoulait et comprimait la capsule interne produisant l'hémiplégie croisée. La coexistence de ces deux lésions était rendue possible par le volume de la tumeur et la forme particulière de la saillie de sa face inférieure.

Épilepsie jacksonienne par gliome de la première circonvolution frontale droite (avec deux figures).

(N° 173.)

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue. Elle confirme l'opinion, généralement admise aujourd'hui, que des crises d'épilepsie jacksonienne peuvent survenir sans que la zone rolandique soit directement lésée, en particulier dans les tumeurs du lobe frontal. Dans notre cas, les crises d'épilepsie jacksonienne étaient typiques; le signal-symptôme était constitué par la déviation de la commissure labiale

du côté gauche; la malade conservait sa connaissance pendant la crise, sauf dans les derniers temps, lorsque les crises sont devenues subintrantes. Toutefois l'absence de phénomènes de paralysie ou de contracture post-épileptiques était un argument contre la localisation de la lésion au niveau de la zone motrice.

La nature de cette lésion ne pouvait être soupçonnée, la syphilis devant être mise hors de cause. Cependant les caractères du liquide de la ponction lombaire, liquide « ambré », pouvaient faire penser à l'existence d'une pachyméningite hémorragique.

Mais notre malade n'avait pas présenté les antécédents habituels de cette affection, ni son évolution classique en période méningitique et période de tumeur. Ces caractères

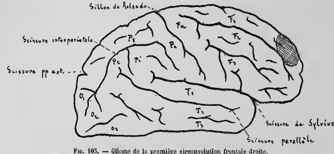


Fig. 103. — Gliome de la première circonvolution frontale droite.

La partie quadrillée indique le siège et les dimensions réelles de la tumeur et non pas seulement la portion affleurant la surface.

du liquide céphalo-rachidien doivent être attribués dans notre cas à la vascularisation particulièrement intense de la pie-mère qui a vraisemblablement amené la transsudation sanguine par diapédèse au travers des parois vasculaires.

Au point de vue pratique, on voit que les symptômes, pourtant précis, ne permettaient pas d'arriver à la détermination exacte du siège de la lésion, et même, en cas d'intervention chirurgicale, il eût été impossible à l'examen externe du cerveau, en supposant la région malade mise à nu, de reconnaître la tumeur, puisqu'à l'autopsie nous ne l'avons vue que sur coupes de l'hémisphère, et qu'elle ne déterminait en effet, en raison de ses petites dimensions, qu'un élargissement à peine marqué de la première frontale à sa partie antérieure.

Aphasie urémique.

(N° 56.)

Il s'agissait d'un homme d'une cinquantaine d'années, qui, au moment où nous l'avons observé, était en pleine attaque d'urémie dyspnéique, avec aphasie complète dont le début avait coïncidé avec les accidents urémiques et sans hémiplégie concomitante. L'urgence des accidents nous ayant déterminé à pratiquer immédiatement une saignée, nous avons observé en même temps qu'une amélioration des phénomènes de

dyspnée une atténuation des symptômes aphasiques et le malade retrouva l'emploi de quelques mots. L'amélioration ne fut du reste que temporaire, et le malade succomba quelques jours après sans avoir retrouvé l'usage complet de la parole. L'autopsie ne put être pratiquée. Il est impossible d'être absolument affirmatif sur la nature exacte des lésions causales de l'aphasie. L'amélioration très notable consécutive à la saignée plaide néanmoins en faveur d'une origine urémique.

Un cas de kyste du cervelet.

(N° 102.)

L'histoire clinique et anatomique présente quelques points intéressants. Parmi les particularités notables, existence d'un véritable signe de Romberg, montrant combien les troubles de la sensibilité spéciale peuvent influencer les fonctions statiques du cervelet. Les troubles de l'équilibre ne fournissaient pas par leurs caractères la localisation précise du siège de l'affection. Et il semble bien que si l'on ajoute à notre cas deux faits, l'un de Auvray, l'autre du professeur Bernheim, que dans les cas de tumeur médiane, ayant atteint les parties latérales, la chute ne se fasse pas seulement en arrière comme le voudrait la théorie, mais aussi indifféremment à droite ou à gauche, il y a là un signe de localisation qui, dans les cas analogues, pourrait fixer le lieu de l'intervention.

Anatomiquement, nous avons trouvé un kyste non néoplasique du cervelet, forme morbide très rare, et que nous avons attribué au reliquat d'une malformation congénitale des diverticules latéraux du 4[e] ventricule. Cette lésion s'accompagnait d'une considérable dilatation des ventricules latéraux, dont nous avons précisé la pathogénie de la manière suivante : compression de la veine de Galien et gêne de la circulation veineuse ayant amené une exsudation choroïdienne exagérée, suppression de l'écoulement du liquide céphalo-rachidien par l'aqueduc de Sylvius écrasé par la tumeur, tels nous semblent les facteurs de l'hydrocéphalie que nous avons constatée.

Maux perforants palmaires sur un sujet affecté de tabes syphilitique.

(N° 6.)

Ce malade présentait aux mains des ulcérations multiples rappelant absolument par leur aspect celles du mal perforant plantaire, et coïncidant avec des déformations osseuses et des troubles de sensibilité qui achèvent de les caractériser comme lésions essentiellement trophiques.

Polynévrite blennorragique terminée par la mort. Examen anatomique du système nerveux.

(N° 101.)

Cliniquement, ce cas nous a présenté une histoire complète et typique de polynévrite blennorragique généralisée. Les accidents sont survenus au cours d'une blennorragie grave, dont l'écoulement a d'ailleurs persisté jusqu'à la fin. Ils ont consisté en paralysie progressive des membres inférieurs d'abord, puis des membres supérieurs, et

enfin du tronc et du cou, avec amyotrophie, abolition des réflexes, troubles sensitifs. La mort survint par complication broncho-pneumonique.

Ce que notre observation a ajouté à l'histoire des polynévrites blennorragiques, c'est la démonstration des lésions anatomiques dont il n'existait à ce moment aucune description pour cette forme d'infection. Nous avons trouvé des lésions du système nerveux périphérique, lésions d'autant plus accusées qu'il s'agissait d'un segment de nerf plus distant des centres; au maximum sur les rameaux du radial, du crural, moindres dans les gros troncs de la base des membres, sciatique, plexus brachial; presque exceptionnelles sur les racines médullaires. Ces lésions nerveuses sont purement parenchymateuses, avec intégrité complète de la trame interstitielle; elles sont d'apparence surtout dégénérative, portant sur la gaine de myéline et sur le cylindraxe, et sans tendance notable à la multiplication des noyaux, ni à la végétation du protoplasma.

Outre ces lésions du système nerveux périphérique, nous avons constaté dans la moelle des altérations des grandes cellules des cornes antérieures; lésions également de type dégénératif, chromatolyse centrale, tuméfaction globuleuse, déplacement du noyau, parfois vacuolisation du protoplasma; lésions partielles n'intéressant qu'un certain nombre de cellules et inégalement réparties selon les régions de la moelle. Elles prédominaient manifestement au niveau des origines des nerfs des membres, dans la région cervicale et dans le renflement lombaire.

Ces lésions médullaires doivent-elles nous faire corriger la dénomination de l'affection, et devrons-nous en faire une altération à la fois centrale et périphérique? Évidemment, la pathogénie toxique que nous invoquerons pour expliquer les accidents pourrait également s'appliquer aux lésions des cellules médullaires, comme à celles des segments nerveux périphériques. Mais nous devons aussi remarquer que les lésions que nous venons de décrire sont justement de celles qui ont été considérées comme secondaires aux altérations nerveuses (Marinesco), observées en effet non seulement dans les autres formes de polynévrites, ce qui prêterait encore à discussion, mais aussi dans les altérations traumatiques des nerfs par retentissement fonctionnel sur la portion centrale du neurone.

Quant à la pathogénie de ces polynévrites blennorragiques, elle nous paraît relever d'un processus de toxi-infection dont la démonstration nous est en partie fournie par l'analogie des lésions que nous avons décrites avec celles des névrites déterminées expérimentalement par l'injection de toxines bactériennes aux animaux.

Action des rayons X dans la syringomyélie.

(N° 149 *bis.*)

Nous avons observé chez un syringomyélique, traité par les rayons X en applications répétées sur la région dorsale, une modification considérable des troubles sensitifs, qui disparurent rapidement dans la plus grande partie des régions primitivement anesthésiques, notamment aux mains et aux membres supérieurs. Par contre, il n'y eut aucun changement appréciable du côté des amyotrophies.

II. — APPAREIL CIRCULATOIRE

Affection mitrale. Caillots fibrineux intra-cardiaques. Infarctus pulmonaires dont l'un gangreneux.

(N° 1.)

Observation clinique et étude anatomique d'un cas de lésion mitrale avec thrombose cardiaque et embolie pulmonaire.

Cyanose congénitale. Mort à l'âge de 16 ans. Rétrécissement de l'artère pulmonaire. Communication des deux ventricules et des deux oreillettes.

(N° 2.)

L'histoire clinique présente au complet les signes de la cyanose par malformation cardiaque, avec cette particularité que la cyanose n'existait pas à la naissance et n'est apparue qu'à la suite d'une affection pulmonaire intercurrente, preuve que ce symptôme tient beaucoup plus au trouble de l'hématose qu'au vice de conformation du cœur. Et cependant celui-ci était considérable, puisque l'aorte naissait à la fois des deux ventricules, et que l'artère pulmonaire, à son origine, n'avait pas plus de 2 millimètres de diamètre. Malgré cette gravité de la malformation, la vie se prolongea jusqu'à l'âge de 16 ans, encore la mort fût-elle amenée par une complication pleurétique.

Bradycardie d'origine nerveuse.

(N° 181.)

Malade présentant un ralentissement considérable du pouls avec intermittence du rythme normal et extrasystoles.

Rétablissement rapide de la régularité du cœur et du pouls aprés une injection sous-cutanée de 1 milligramme d'atropine. Il s'agissait donc bien là d'un faux pouls lent, lié à un trouble de l'innervation cardiaque et que nous avons attribué aux troubles névropathiques de la ménopause.

Fibroïdes du péricarde. Tumeurs libres dans la cavité du péricarde, pédiculées, ou incluses dans l'épaisseur du feuillet viscéral.

(N° 86.)

Chez un malade qui avait succombé à une gangrène pulmonaire, on trouvait dans la cavité dupéricarde, plusieurs corps étrangers, absolument libres, des dimensions d'un gros pois, et, en outre, dans le feuillet viscéral des concrétions semblables, mais plus petites, pédiculées ou incluses dans la paroi.

A l'examen, ces petites tumeurs étaient formées d'un centre calcifié entouré

de lames concentriques de tissu fibreux dense, plus tassées et plus homogènes vers le centre, plus lâches à la périphérie. Les corps libres présentent exactement la même structure que les fibroïdes isolés dans la paroi péricardique, et ils paraissent en dériver, le mouvement incessant du cœur tendant à énucléer, à pédiculiser, et, finalement, à libérer les petites tumeurs au fur et à mesure de leur augmentation de volume.

Nous avons pensé que l'origine de ces lésions étaient des nodules infectieux guéris par infiltration calcaire et de très ancienne date. Ce sont là des faits très exceptionnels.

Un cas de mort subite au cours du diabète sucré par thrombose de la coronaire antérieure et infarctus du myocarde.

(N° 156.)

Observation d'un homme de 59 ans, atteint d'un diabète modéré (62 gr. par jour), artérioscléreux et qui meurt subitement d'un infarctus du myocarde du ventricule gauche, *sans rupture du cœur*, par suite d'une thrombose de la partie moyenne de la coronaire antérieure.

L'intérêt de cette observation réside dans ce fait que l'examen histologique a pu étudier les premiers stades de la dégénérescence du myocarde, avant qu'il n'y ait eu rupture du cœur.

Les lésions essentielles des fibres du myocarde consistent dans la disparition du noyau, puis dans une dégénérescence hyaline des fibres striées qui s'étend excentriquement à partir du noyau jusqu'au sarcolemme, réalisant une *dégénérescence aréolaire*, qui n'avait pas été décrite jusqu'à présent au niveau du myocarde.

Ce fait vient à l'appui de la théorie myocardique de l'infarctus du myocarde; son mécanisme est le même que pour les infarctus hémorragiques des autres organes.

III. — APPAREIL DIGESTIF

ŒSOPHAGE

Un cas de rétrécissement de l'œsophage avec aspect radioscopique spécial (1 figure).

(N° 195.)

Il s'agissait, en ce cas, d'un cancer de l'œsophage ulcéré à sa partie moyenne, et avec rétrécissement considérable du conduit à sa partie inférieure. La déglutition d'un lait bismuthé, produisit par suite du dépôt du bismuth sur toute la surface de l'ulcération, une image particulièrement nette à l'examen radioscopique, et qui, comme nous avons pu nous en assurer ultérieurement en comparant la radiographie avec les pièces anatomiques, représentait très exactement la forme des lésions.

ESTOMAC

Dégénérescence amyloïde de l'estomac.

(N° 22.)

Chez des phtisiques présentant des lésions généralisées de dégénérescence amyloïde, nous avons trouvé également dans l'estomac, soit au niveau des artérioles, soit encore sous forme de transformation de segments entiers de la muqueuse de semblables altérations dégénératives.

Examen histologique de muqueuse gastrique excisée dans une opération de gastro-anastomose pour estomac biloculaire.

(N° 68.)

Les troubles du fonctionnement gastrique présentaient une certaine analogie avec le syndrome d'hyperchlorhydrie. Les lésions de la muqueuse consistaient en une congestion intense avec état hyperplasique des épithéliums glandulaires, cellules bordantes et cellules principales, paraissant correspondre à un état d'irritation fonctionnelle des appareils glandulaires.

APPENDICE

Abcès iliaque consécutif à une appendicite ancienne ayant déterminé la formation d'une cavité close avec migration anormale du pus formé dans cette cavité.

(N° 82.)

Observation d'un cas d'appendicite avec abcès iliaque dû à la situation anormale de l'appendice enflammé.

Troubles menstruels simulant l'appendicite.

(N° 94.)

A propos d'une communication de Soupault sur « l'appendicite larvée et les troubles menstruels ». J'ai remarqué avoir eu plusieurs fois l'occasion d'examiner des appendices enlevés chez des jeunes filles, à l'époque de l'établissement de la menstruation, et les avoir trouvés absolument sains, aussi bien à l'examen à l'œil nu, qu'à l'examen histologique.

A côté de l'erreur résultant de la méconnaissance de l'appendicite, masquée par les troubles menstruels, il faut donc, ce me semble, se garder de l'erreur inverse, peut-être plus commune qu'on ne croit, si l'on considère que c'est à l'époque de l'établissement des règles que se font le plus fréquemment les opérations d'appendicite chez les jeunes filles.

Diverticules de l'appendice et appendicite diverticulaire.

(N° 103.)

Il s'agit, dans les faits que nous avons étudiés, de lésions d'origine inflammatoire de la paroi appendiculaire, et se caractérisant à l'œil nu par la présence de petites nodosités, en nombre variable, saillantes à la surface de l'appendice et qu'au microscope on voit occupées par un diverticule de la muqueuse, tantôt en communication avec la cavité principale, et tantôt complètement séparée de celle-ci. Il peut même y avoir jusqu'à trois cavités distinctes visibles sur une seule coupe.

Ces lésions n'ont pas seulement un intérêt anatomo-pathologique. Ces diverticules sont en outre d'un très vif intérêt pratique; ils sont tout prêts à faire des cavités closes, et tout prêts aussi à se perforer. L'étroitesse de leur goulot, leur disposition en culs-de-sac en font de véritables recessus infectieux où les agents septiques se cantonnent, stagnent et survivent : ce sont là autant d'amorces à des crises nouvelles, à des *appendicites diverticulaires*. D'autre part la minceur de leurs parois, y crée les conditions les plus favorables à la perforation précoce.

Quatre dessins accompagnent ce mémoire et représentent les diverses variétés de diverticules qui y sont décrits.

IV. — RATE

Congestions spléniques.

(N° 152.)

Nous avons avec M. Gaukler tenté une division des congestions spléniques en congestion de la pulpe et congestion des sinus, lésions qui jusqu'à un certain point peuvent se réaliser isolément dans quelques états pathologiques.

V. — FOIE

Cirrhose atrophique. Trombose de la branche gauche de la veine porte. Hémorragie mortelle par rupture de varices œsophagiennes.

(N° 58.)

Cliniquement la cirrhose avait évolué sans ascite; la thrombose porte s'était manifestée par l'hypertrophie douloureuse de la rate, la sensibilité de la région hépatique, le gonflement rapide des hémorroïdes. Elle avait ainsi déterminé une hypertension brusque du système porte, qui explique la rupture de la voie de dérivation des varices œsophagiennes.

La stéatose hépatique aiguë dans l'appendicite et l'ictère grave appendiculaire.

(N° 93.)

Dans un premier cas concernant une jeune fille de 20 ans atteinte d'appendicite avec gros abcès fétide, opérée à chaud en raison de l'instance des accidents et morte

le soir même de l'opération, nous avons trouvé une dégénérescence graisseuse de toutes les cellules du foie d'une intensité exceptionnelle. Ces lésions hépatiques nous ont paru d'autant plus remarquables qu'elles se rencontraient chez un sujet jeune, exempt de tares antérieures. Il nous a paru, tout en faisant quelques réserves sur l'influence possible du chloroforme que nous devions les attribuer à l'appendicite, ou mieux à l'abcès fétide péri-appendiculaire, dont les produits résorbés se sont montrés aussi toxiques pour le foie que les poisons stéatogènes les plus violents.

Dans un second cas, les symptômes furent ceux de l'ictère grave. Les lésions, outre les phénomènes de dégénérescence graisseuse et de nécrose cellulaire analogues au fait précédent, présentaient en outre des apparences manifestement infectieuses, nodules et infiltrats leucocytiques périvasculaires et présence de gros bacilles au niveau de ces foyers réactionnels.

Ces faits confirmatifs des observations du professeur Dieulafoy nous ont paru s'observer généralement au cours d'appendicite qu'on laisse refroidir et ce peut être dans certains cas un argument en faveur de l'opération immédiate. Pour la forme purement toxique, le diagnostic de la complication viscérale est cependant singulièrement difficile. Il ne faut pas espérer trouver dans la gravité de l'état général une indication révélatrice et c'est seulement après l'opération qu'éclatent les accidents graves et rapidement mortels.

Foie gras appendiculaire chez un enfant.

(N° 107.)

L'observation concerne un enfant de 13 ans opéré d'une appendicite avec abcès, 12 jours après le début et mort 3 jours après l'opération. A l'autopsie, dégénérescence graisseuse complète du foie.

Dans ce foie, bien qu'il n'y ait pas de nécrose véritable, les lésions de la cellule hépatique sont des plus accentuées, et suffisent pour expliquer la mort rapide après l'opération. Elles se traduisent dans la zone portale par une stéatose marquée, dans la zone sus-hépatique par une fine dégénérescence graisseuse avec tuméfaction cellulaire et modification du noyau. Ces lésions sont de nature dégénérative, mais d'origine infectieuse ou tout au moins toxi-infectieuse. Elles sont néanmoins plus aigues et plus intenses que les lésions ordinaires du foie infectieux appendiculaire qui évoluent beaucoup moins vite et n'ont pas la même gravité immédiate puisqu'elles ne suppriment pas en quelques jours ou même en quelques heures la fonction hépatique. La distinction en foie toxique à lésions cellulaires et foie infectieux à lésions interstitielles est schématique. L'infection appendiculaire peut, comme toute infection, produire des lésions cellulaires dégénératives de la glande hépatique et dans ces cas on aura presque aussi marqué que dans les formes toxiques le tableau clinique de l'insuffisance hépatique aiguë qui tue en deux ou trois jours.

Foie toxique appendiculaire.

(N° 108.)

Nouveau cas de foie toxique appendiculaire chez une jeune femme sans passé pathologique, opérée à froid et morte le lendemain même de l'opération. La partie

périphérique du lobule est atteinte de dégénérescence graisseuse, la partie centrale présente une dégénérescence granuleuse avec destruction cellulaire complète et graves altérations du noyau.

Le foie réagit dans ces cas par de la stéatose et de la nécrose avec prédominance de l'une ou de l'autre. Il semble que les cas où la nécrose prédomine aient une gravité plus grande et une évolution plus rapide.

Abcès du foie avec éosinophilie et réaction de fixation négative.

(N° 188.)

Chez un homme présentant des signes de tumeur hépatique pouvant correspondre à un kyste hydatique de la partie supérieure du foie, l'examen du sang décelait une éosinophilie intense (15 pour 100), la réaction de fixation fut négative et l'opération montra qu'il s'agissait d'un abcès du foie sans traces d'hydatides. Dans ce cas, si l'éosinophilie considérable, et qui ne pouvait s'attribuer à un parasitisme intestinal concomitant, permettait de penser à un kyste hydatique, la réaction de fixation négative fournissait une indication plus exacte au diagnostic, qui se complétait d'ailleurs en clinique par l'absence du signe de Chauffard, l'absence de sensation de flot transthoracique.

VI. — REIN

Rein diphtéritique. Pyélite pseudo-membraneuse.

(N° 9.)

Il s'agit là d'une lésion fort rare, et que nous n'avons trouvée signalée nulle part ailleurs. Une exsudation pseudo-membraneuse tapissait les parois des bassinets du rein chez un enfant qui avait succombé à la diphtérie. Les reins présentaient des lésions de néphrite aiguë diffuse avec glomérulite et péri-glomérulite. Les fausses membranes du bassinet étaient formées d'un réticulum fibrineux enserrant dans ses mailles des globules blancs et des cellules épithéliales altérées. Cette structure, assez semblable à celle des fausses membranes de la gorge, nous fit penser à une lésion identique et de nature diphtérique. Malheureusement l'examen bactériologique, qui à l'époque n'était pas de pratique courante, ne put être fait.

Arrêt du développement du rein.

(N° 10.)

Étude histologique d'un rein atrophique rencontré chez un enfant de 12 ans, formé de tubes épithéliaux sans glomérules, et paraissant résulter d'un arrêt de développement à une phase précoce de l'évolution.

Les fonctions rénales dans les états urémiques.

(N° 71.)

L'analyse chimique des urines est actuellement encore le meilleur moyen que nous ayons à notre disposition pour nous rendre compte du fonctionnement du rein et des troubles de l'élimination urinaire. En ce qui concerne l'élimination de l'urée, l'intérêt de sa recherche est d'autant plus grand que nous savons que son élimination insuffisante correspond à une accumulation dans le sang, fait constant dans l'urémie, et que si ce produit n'est pas la cause principale des accidents, il prouve du moins par sa présence en excès dans le sang la réalité de la rétention des autres éléments nuisibles, moins facile à démontrer par les procédés de l'exploration clinique.

Gros rein polykystique chez l'adulte.

(N°s 85 et 117.)

Nous avons pu élucider un certain nombre de problèmes ayant trait au gros rein polykystique, grâce à l'étude clinique et anatomique de deux cas de cette forme morbide. La première a été observée chez une femme de 49 ans et dont nous avons pu porter le diagnostic plus d'un mois avant la mort, ce qui est exceptionnel, l'affection étant le plus souvent méconnue pendant la vie.

Le groupement des symptômes présentés par la malade est déjà caractéristique et constitue un type clinique dont les éléments sont, d'une part, les signes généraux et fonctionnels d'une néphrite chronique, albuminurie, œdèmes, hypertrophie cardiaque, et plus tard accidents urémiques, associés comme phénomènes locaux à des douleurs particulièrement intenses dans les régions des flancs et des lombes où l'exploration permet de déceler la présence de tumeurs symétriques, bosselées, rénitentes. Un signe pathognomonique nous a été fourni par la ponction exploratrice qui a permis de retirer de la même tumeur des liquides de colorations différentes, et présentant les caractères chimiques de l'urine, mélangée ou non de résidus hématiques.

L'étude complète de la sécrétion urinaire nous a montré que, malgré la transformation totale des épithéliums révélée ultérieurement par l'examen anatomique, la sécrétion urinaire persista dans une certaine mesure, l'élimination de l'iodure de potassium n'était pas retardée; même dans les kystes le revêtement à son maximum d'altération jouissait encore des propriétés de sécrétion élective. Il semble donc que la fonction sécrétoire puisse appartenir à la totalité des épithéliums du tube urinifère et s'effectuer même en dehors d'aucun appareil glomérulaire.

Dans le second cas où les reins étaient encore de petit volume, les signes spéciaux tirés de leur exploration manquant, l'évolution morbide se confondait entièrement au point de vue clinique avec celle d'une néphrite interstitielle terminée par des accidents de coma urémique.

Étude histologique du rein polykystique.

(N[os] 85 et 117.)

Dans les portions des reins les moins altérées, les lésions se caractérisent d'une part par la dilatation générale de tous les appareils tubulaires, moins les cavités glomérulaires; dilatation des tubuli et des tubes droits sans obstacle à leur abouchement dans le bassinet, dilatations partielles en forme de kystes de segments de ces tubes; s'accompagnant d'une transformation générale des épithéliums qui partout prennent une apparence identique et se conforment au type des épithéliums des tubes d'excrétion et se montrent d'autant plus aplatis et modifiés qu'ils appartiennent à des tubes dilatés ou à des formations kystiques plus grandes. Parallèlement il y a augmentation du tissu conjonctif interstitiel sous forme de tissu conjonctif lâche dans la plupart des points et ne paraissant pas par conséquent exercer d'action compressive sur les tubes épithéliaux, et qui se montre fibreux avec atrophie des éléments épithéliaux et glomérulaires inclus, surtout dans les points où la dilatation progressive des kystes produit la compression des tissus avoisinants, ce qui donne à penser que la sclérose est secondaire et ne saurait être invoquée comme cause des formations kystiques.

Dans les points les plus altérés le rein est uniquement formé d'une agglomération de kystes, de grand, de moyen et de petit volume, et les seules parties solides sont les parois de ces kystes, parfois un peu épaissies au niveau de leurs points de réunion. Il n'y a plus ni substance corticale, ni substance médullaire; les pyramides ont entièrement disparu, et au fond des calices subsistants, ce qui remplace la papille d'excrétion c'est une membrane fibreuse sans tubes perméables et qui constitue simplement la paroi interne du kyste avoisinant dont le développement a déterminé l'atrophie et la disparition de tout le segment rénal pyramidal.

En aucun point les épithéliums ne présentent de tendance végétative.

Des lésions similaires, mais de moindre degré se rencontrent dans le foie, où des dilatations circonscrites des conduits biliaires, donnent des formations analogues aux polyadénomes biliaires; dans le pancréas, au niveau de quelques-uns des conduits d'excrétion; au niveau des glandes de la vessie, sous forme de petits kystes saillant à la surface de la muqueuse.

Pathogénie du rein polykystique.

(N[os] 85 et 117.)

Des trois théories principales émises pour expliquer le développement de cette affection, une seule cadre complètement avec toutes les particularités des faits que nous avons étudiés.

On a soutenu l'origine inflammatoire par analogie avec les formations kystiques de la néphrite interstitielle; mais il n'y a là qu'un rapprochement artificiel, car jamais dans la néphrite interstitielle les formations kystiques n'atteignent une pareille intensité. Et dans le rein polykystique les lésions de sclérose sont peu marquées et manifestement secondaires.

La théorie néoplasique soutenue par Malassez et ses élèves qui ont cherché à rapprocher le rein polykystique des maladies kystiques de la mamelle, du testicule, voire des kystes ovariques pour en faire une variété d'épithélioma mucoïde, ne nous paraît pas acceptable; car en aucun point les épithéliums ne montrent de tendance proliférative; et l'infection cellulaire à distance fait aussi complètement défaut que la prolifération locale. Si l'on trouve dans d'autres organes, vessie, foie, pancréas, des formations similaires, ce sont des productions locales et non des métastases.

Reste l'hypothèse d'une origine congénitale, et qui nous paraît la plus vraisemblable. D'abord parce qu'il existe une affection semblable chez le fœtus.

En second lieu la coexistence d'altérations semblables dans les autres organes est tout à fait en rapport avec l'idée de malformations multiples siégeant parallèlement en divers appareils. Enfin l'aspect même des lésions rénales, leur intensité, la transformation totale du revêtement épithélial, même dans les points les plus altérés plaident dans le même sens.

Quant au mécanisme de la lésion congénitale originelle, il est assez difficile à préciser. Il n'y avait pas dans nos cas d'atrésie papillaire, cause invoquée par certains. Nous supposons plutôt à l'origine une malformation à la fois du tissu épithélial et de la trame interstitielle, des dilatations irrégulières des conduits urinifères analogues à celles des conduits biliaires, et en même temps un trouble fonctionnel sécrétoire amenant des accumulations de liquide dans les parties dilatées, et celles-ci agissant par compression sur les tubes voisins et entraînant secondairement des altérations progressivement plus intenses. En somme la transformation, totale des revêtements épithéliaux, ou mieux l'absence de différenciation de ces épithéliums en rapport vraisemblablement avec des troubles fonctionnels sécrétoires, nous semble la marque persistante d'un des facteurs les plus importants du processus.

Rein polykystique, hypertrophie cardiaque, hypertension vasculaire et hyperplasie surrénale.

(N° 117.)

Nous avons, dans ce travail, étudié les rapports réciproques que présentent entre elles les altérations rénales, cardiaques et surrénales, et les troubles fonctionnels de l'appareil circulatoire qui se traduisent par le syndrome hypertension.

Ces troubles fonctionnels et ces lésions se rencontrent habituellement associés dans les néphrites interstitielles où, selon les auteurs, tels ou tels de ces troubles ou de ces lésions sont considérés comme initiaux, et tels autres secondaires. La latence initiale de cette forme morbide, l'ignorance où l'on est le plus souvent de la date exacte de son début permettent en effet de soutenir avec une égale vraisemblance toutes les hypothèses.

Nous avons cherché à résoudre le problème en nous adressant à une autre affection, dans laquelle tous ces phénomènes et toutes ces lésions peuvent se rencontrer dans le rein polykystique.

Le rein polykystique présente en effet les plus grandes ressemblances cliniques avec la néphrite interstitielle; même, quand il reste de petit volume, les seuls signes cliniques différentiels qui sont ceux de tumeurs symétriques des régions rénales faisant

défaut, le diagnostic entre ces deux affections est absolument impossible. Car, en outre des symptômes proprement rénaux, troubles de la sécrétion urinaire, et accidents d'intoxication urémique, les phénomènes associés du côté des autres organes, du cœur, des vaisseaux, l'hypertrophie cardiaque et l'hyperplasie artérielle se rencontrent pareillement dans l'une et l'autre. Or, ces deux affections, rein polykystique et néphrite interstitielle sont pourtant de nature et de causes différentes.

Si la néphrite interstitielle reste de pathogénie discutée et discutable, un point certain de son histoire, c'est qu'il s'agit là d'une affection acquise et le plus souvent tardivement acquise. Il n'en est certainement pas de même du rein polykystique. Nous avons, en effet, dans un autre travail (85), longuement développé les raisons qui nous faisaient nous rallier à la théorie pathogénique qui lui attribue une origine congénitale, qui en fait une malformation rénale à évolution progressive.

Affection d'origine congénitale, le rein polykystique ne saurait donc être conditionné par des troubles circulatoires tels que l'hypertension artérielle, ou par les altérations anatomiques qui sont supposées pouvoir les produire, et si de semblables troubles fonctionnels et de semblables lésions anatomiques peuvent être associés, et sont en effet associés au rein polykystique, force nous sera de les considérer comme secondaires aux troubles de la fonction rénale et aux accidents de rétention par excrétion ou sécrétion insuffisante du parenchyme rénal.

Nous avons à ce point de vue étudié deux observations très complètes du rein polykystique de l'adulte.

Dans ces deux cas, où l'origine des lésions rénales peut être reportée à coup sûr à une date où n'existaient encore aucune des lésions des autres organes, nous constatons en résumé : 1° dans le premier cas, cliniquement, l'hypertension artérielle à 20 centimètres de Hg, d'une manière permanente et les symptômes de l'hypertrophie cardiaque ; anatomiquement, l'augmentation de volume avec sclérose de la paroi ventriculaire gauche, sans altérations notables du système artériel central ou périphérique ; 2° dans le second cas, cliniquement, les signes de l'hypertrophie cardiaque ; l'hypertension ne fut pas recherchée malheureusement, elle était très hautement probable. Anatomiquement, épaississement de la paroi ventriculaire gauche, avec sclérose et hypertrophie des fibres musculaires. Endartérite généralisée avec hypertrophie musculaire de la couche moyenne des petites artères ; intégrité de l'aorte ; enfin lésions hypertrophiques des capsules surrénales.

Cette dernière lésion qui a été décrite par MM. Aubertin et Ambard dans les néphrites interstitielles avec hypertension, et que nous avons en effet retrouvée plusieurs fois dans les conditions indiquées par ces auteurs, ne doit pas être, à notre avis, et malgré l'identité des altérations cellulaires, confondue avec l'adénome graisseux surrénal. Ce dernier est une tumeur circonscrite où les tubes remplis de cellules volumineuses, distendues par les gouttelettes graisseuses, sont tortueux, recourbés, enroulés sur eux-mêmes, et tendent à s'isoler du reste de la glande qui peut fort bien ne présenter aucune trace de lésions semblables dans ses autres parties, l'épithélium s'y présentant par ailleurs avec ses caractères normaux, tandis que dans l'hyperplasie des néphrites, la lésion cellulaire s'étend à la totalité de la glande, et il s'agit plutôt d'une surcharge des cellules que d'un processus prolifératif et néoplasique. Pour préciser notre pensée par un exemple, nous voyons entre ces deux altérations la même diffé-

rence qu'entre le lipome et l'adipose généralisée. Nous insistons sur ce fait parce qu'il nous a paru, qu'au contraire de l'hyperplasie diffuse, l'adénome graisseux ne présentait aucune relation de fréquence avec les altérations rénales et notamment la néphrite interstitielle (99).

Quoi qu'il en soit, et malgré les lacunes de nos deux observations, en les complétant l'une par l'autre, nous voyons que le syndrome anatomo-clinique auquel ont donné lieu ces deux cas d'évolution polykystique des reins se montre identique avec le syndrome habituel de la néphrite interstitielle; en particulier nous y retrouvons l'hypertrophie cardiaque à prédominance ventriculaire gauche, l'hypertension, l'artérite généralisée des petites artères, et enfin les lésions surrénales décrites par MM. Aubertin et Ambard, et auxquelles M. Vaquez a attribué une importance primordiale dans le développement et la succession des accidents morbides.

De ce rapprochement il nous est forcé de conclure que ce sont là des lésions secondaires à l'altération rénale. Que celle-ci, de par l'insuffisance progressive de l'élimination amène les accidents toxiques, causes de l'excès de travail fonctionnel du cœur et des artères, d'où l'hypertrophie du ventricule gauche et des tuniques musculaires artérielles, et comme conséquence l'hypertension vasculaire produisant comme lésions secondaires l'endartérite généralisée et l'épaississement de l'endocarde. Quant à la lésion surrénale, nous y verrions volontiers avec MM. Aubertin et Ambard la manifestation de la fonction antitoxique surrénale mise en jeu par l'intoxication rénale elle-même, et en tout cas, également secondaire. Aussi attribuons-nous plutôt à l'atteinte toxique du système nerveux central et périphérique le rôle d'intermédiaire entre la lésion rénale et les lésions secondaires de l'appareil circulatoire.

Ces conclusions nous paraissent, en somme, le simple résumé des faits observés. S'appliquent-elles à tous les cas et le processus d'hypertension chronique ne peut-il, à son tour, être cause de néphrite ? Nous ne saurions oublier les raisons d'ordre anatomique et clinique qui nous ont fait attribuer à l'hypertension chronique du saturnisme le développement de la néphrite saturnine (96) ; nous avons en effet constaté l'hypertension sans néphrite (98), et sans lésions surrénales, aux phases initiales de l'intoxication ; les lésions anatomiques nous paraissent, par leur distribution, devoir être expliquées par une action nocive d'origine vasculaire. Ces raisons, pour nous, conservent leur valeur, et nous pensons, en somme, que la subordination des actes pathogénes peut, selon les cas, se rencontrer dans l'un ou l'autre sens, insuffisance rénale cause d'hypertension, et hypertension chronique, cause de néphrite.

Lésions du rein dans un cas d'anurie au cours d'une néphrite interstitielle.

(N° 104.)

Le malade qui fit le sujet de cette observation avait succombé dans une crise d'urémie avec anurie si complète qu'en trois jours il ne rendit que 150 grammes d'urine.

Les reins atrophiés, rouges, granuleux, présentaient des lésions de sclérose intense avec extrême congestion vasculaire et diapédèses leucocytiques périvasculaires. On trouvait en outre des dilatations partielles des tubuli d'aspect pseudo-adénomateux ; les

tubes excréteurs étaient obturés par des cylindres épithéliaux, hyalins et hémorragiques.

Sous la double influence de la congestion et de la desquamation épithéliale, des déchets de toutes sortes sont venus s'accumuler dans l'appareil excrétoire, d'où une véritable obturation massive du rein, cause de l'anurie terminale.

Quant aux dilatations tubulaires, partielles, leur apparence pseudo-adénomateuse pourrait faire supposer une hyperplasie compensatrice; mais les caractères atrophiques de l'épithélium permettent de penser qu'il s'agit au contraire d'une simple distension par rétention.

VII. — AFFECTIONS DES CAPSULES SURRÉNALES

Maladie d'Addison à évolution suraiguë. Symptômes addisoniens peu marqués. Mort rapide par infection angineuse.

(N° 72.)

Nous avons, dans ce travail, attiré pour la première fois l'attention, sur la gravité des infections survenant chez les malades dont la fonction surrénale est plus ou moins complètement supprimée.

L'observation est celle d'une jeune fille qui, entrée dans notre service avec des symptômes addisoniens trop peu marqués pour attirer l'attention (asthénie remontant à peu de temps, pigmentation extrêmement légère des téguments et de la muqueuse buccale) et des accidents angineux imputables à une affection pultacée de la gorge causée par le pneumocoque, succomba rapidement dans un état de prostration absolue.

A l'autopsie, pas d'autres lésions qu'une transformation caséeuse complète des deux capsules surrénales.

Ces faits nous ont paru se relier intimement. Ce cortège d'accidents présentait tout à fait les allures d'une intoxication suraiguë, agissant sur tout l'ensemble de l'organisme et déprimant plus particulièrement le système nerveux.

Or, si nous ne connaissons pas encore complètement le mécanisme de production des divers accidents de la maladie d'Addison et leurs rapports avec la lésion capsulaire, nous savons du moins par les recherches des physiologistes, l'importance de leur rôle dans la destruction des substances toxiques en circulation dans l'organisme, produites par le fonctionnement des tissus et des organes, ou venues du dehors, ou résultant des phénomènes complexes de l'infection. La fonction antitoxique étant ainsi un des attributs essentiels des capsules surrénales, on conçoit la gravité d'une infection qui apporte une surabondance de poisons dans l'organisme, chez une malade dont les capsules surrénales sont détruites. Il en résulte une insuffisance capsulaire suraiguë due à la surcharge toxique accidentelle à laquelle l'organisme se trouve hors d'état de résister.

Cette conception de l'importance du rôle des surrénales dans la défense de l'organisme contre les infections, a été, depuis, développée et appuyée du contrôle expérimental par notre élève M. Oppenheim, dans sa thèse sur « les Capsules surrénales », Paris, 1902.

Examen histologique des taches pigmentaires de la bouche dans la maladie d'Addison.

(N° 72.)

La couche épithéliale ne renferme aucune trace de substance pigmentaire; celle-ci se rencontre exclusivement dans le tissu conjonctif des papilles, sous forme de grains irréguliers, non contenus dans des cellules, mais disposés entre les faisceaux lamineux à peu de distance des vaisseaux de la papille.

Note sur les rapports des adénomes des capsules surrénales avec la néphrite interstitielle atrophique.

(A propos de l'origine surrénale de l'hypertension vasculaire.)

(N° 99.)

Sur sept cas d'adénomes des capsules surrénales que nous avons relevés dans nos observations personnelles, la coïncidence de ces formations avec la néphrite interstitielle et les lésions d'artério-sclérose généralisée, habituellement présentes dans l'hypertension chronique, ne s'est rencontrée que deux fois, ce qui ne permet guère d'admettre un rapport de causalité.

Nous ne saurions d'ailleurs considérer les lésions adénomateuses de la capsule surrénale, comme un indice d'hyperfonctionnement de l'organe, et comme épuivalent à l'hyperplasie diffuse qui, elle, au contraire, paraît bien comporter cette signification. Les adénomes, tumeurs circonscrites, et distinctes du reste du tissu, correspondant en effet aussi bien dans les capsules que dans les autres organes, plutôt à une perturbation, à une restriction, ou même à une suppression complète de la fonction.

VIII. — ORGANES GÉNITAUX DE L'HOMME

Lésions de l'urétrite gonococcique.

(N° 101.)

Les lésions de l'urétrite gonococcique sont remarquables par leur intensité et la profondeur à laquelle elles pénètrent. Outre l'infection de surface de toute la longueur du canal, nous avons, en effet, constaté l'infection des cryptes et culs-de-sac glandulaires, remplis de globules de pus et entourés d'amas leucocytaires jusque dans les parties profondes du corps spongieux de l'urètre, et des lésions semblables au niveau des glandules prostatiques.

Cette profondeur des lésions explique l'insuccès thérapeutique des grands lavages au permanganate de potasse, qui évidemment ne sauraient pénétrer dans les dépressions glandulaires, explique aussi l'intensité des accidents généraux, la résorption des substances toxiques élaborées par les microbes devant être particulièrement facile dans ces conditions.

IX. — ORGANES GÉNITAUX DE LA FEMME

Salpingites suppurées.
(N° 29.)

Deux observations cliniques et anatomiques, montrant l'importance des lésions inflammatoires des trompes utérines, et la gravité des accidents qui en résultent lorsqu'aucun traitement n'est venu en arrêter l'évolution.

Dans un premier cas et chez une femme morte avec phénomènes septicémiques, on trouve d'énormes poches purulentes remplissant la moitié inférieure de l'abdomen. La nature salpingienne en est reconnue par l'examen histologique, qui montre des cavités épithéliales au sein d'une couche de tissu de granulation. L'utérus est myomateux, sa cavité élargie est remplie de liquide putride. Il parait probable que l'inflammation des trompes a résulté de la propagation des lésions utérines; que la dilatation de la cavité utérine, sous l'influence du corps fibreux, a favorisé la rétention et la fermentation des liquides exsudés, a causé une métrite chronique dont les produits ont secondairement infecté les trompes.

Dans le second cas, la salpingite suppurée s'étant ouverte dans le péritoine, a déterminé une péritonite généralisée. Ces observations datent d'une époque où les lésions annexielles étaient moins bien connues qu'aujourd'hui, et où trop souvent on reculait devant l'intervention chirurgicale curatrice.

X. — LÉSIONS ET AFFECTIONS CUTANÉES

Histologie des vergetures. Altérations du réseau élastique de la peau au niveau des vergetures.
(Deux figures. N°s 21 et 28.)

La peau subit au niveau des vergetures une modification de structure qui est essentiellement caractérisée par la distension de ses éléments constituants. Cette modification est rendue définitive parce qu'un certain nombre des fibres élastiques du derme sont étirées et rompues, de sorte que le tégument ne peut plus reprendre son état normal. Dans un travail fait en collaboration avec M. Troisier, nous avons montré que cette altération du réseau élastique du derme devait être considérée comme la lésion fondamentale de la vergeture, celle qui détermine toutes les autres: elle n'avait pas encore été signalée.

Nous avons étudié : 1° les vergetures de la grossesse prises dans les différentes régions où elles se développent (abdomen, cuisses, fesses, seins); 2° les vergetures de la fièvre typhoïde que nous avons recueillies à l'autopsie d'un individu mort fort longtemps après la maladie causale; 3° les vergetures qui s'étaient développées chez un phtisique sur le thorax. Dans tous ces cas, les lésions histologiques étaient les mêmes; aussi croyons-nous que notre description peut s'appliquer à toutes les vergetures quelle que soit leur origine.

Pour la démonstration du réseau élastique, nous avons de préférence employé le procédé de Balzer (éosine et potasse).

Les lésions des diverses parties de la peau sont les suivantes : amincissement de l'épiderme; effacement des papilles du derme; étirement des faisceaux lamineux du derme, dont le feutrage et l'intrication ont disparu; sur une coupe transversale de la vergeture tous ces faisceaux sont devenus parallèles, et prennent, en raison de leur allongement et de leurs ruptures partielles, une apparence de tissu raréfié.

Quant au réseau élastique, son apparence est tout à fait modifiée.

A l'état normal, les fibres élastiques sont entre-croisées en tous sens, en un réseau dense et serré dans toute l'épaisseur du derme, réseau plus épais, à fibrilles plus fines au voisinage de la surface, et formant des houppes élégantes dans les papilles. Au

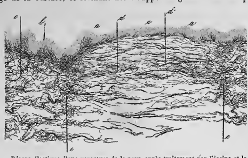


Fig. 104. — Réseau élastique d'une vergeture de la peau, après traitement par l'éosine et la potasse.
a, Surface épidermique de la vergeture. — *b*, Épiderme de la peau saine. — *c*, Réseau élastique normal du derme. — *d*, Fibres et fibrilles élastiques étirées au niveau de la vergeture. — *e*, Condensation du réseau élastique sur les limites de la vergeture par rétractioe des fibres rompues.

niveau de la vergeture, ces fibres sont plus rares, très espacées, allongées dans le même sens que les fibres lamineuses; elles forment quelques faisceaux parallèles et rectilignes laissant entre eux de grands espaces qui en sont totalement dépourvus, ou ne renferment que des fibrilles extrêmement fines. De chaque côté, sur les limites de la vergeture, le tissu élastique paraît plus dense que normalement et renferme un plus grand nombre de fibres ratatinées, contournées sur elles-mêmes en vrille, en tire-bouchon, et qui sont très vraisemblablement des fibres rompues de la région étirée.

Au niveau de la vergeture, les vaisseaux, artérioles et veinules, suivent la même direction rectiligne que les faisceaux lamineux.

De ces altérations, la plus importante est certainement celle du réseau élastique. C'est en effet le réseau élastique qui forme la trame de soutien du derme, qui lui donne ses propriétés spéciales de résistance et de souplesse et qui permet à la peau de conserver sa forme en dépit des actions incessantes auxquelles elle est soumise, tandis que ses autres éléments, épiderme ou faisceaux lamineux, ne jouent qu'un rôle tout passif. Il est donc facile d'admettre que l'altération a débuté par la rupture d'un certain nombre de fibres élastiques, ce qui a favorisé la distension des autres; la raréfaction du réseau s'explique par le retrait des fibres rompues qui sont ratatinées de chaque côté

de la vergeture. Quant aux faisceaux lamineux et à l'épiderme, sans résistance propre et manquant de leur soutien habituel, ils se sont laissé étirer dans le sens de la rupture des fibres élastiques.

Cette rupture des fibres élastiques est-elle due seulement à la distension de la peau? N'y aurait-il pas aussi dans quelques cas une altération de structure favorisant leur rupture? Nous ne pouvons rien affirmer à ce sujet; en tout cas nous n'avons constaté aucune modification de la structure des fibres élastiques.

La vergeture consiste donc en une élongation, sur un point circonscrit, des éléments constituants de la peau, avec rupture de quelques-uns de ces éléments. Nous ne voyons là qu'une lésion purement mécanique, sans trace de processus atrophique et par conséquent nous ne saurions considérer les vergetures comme une atrophie cutanée, ainsi que le veulent Hebra et Kaposi, Er. Wilson, ou comme une lésion trophique d'origine nerveuse. On s'explique aisément qu'une telle lésion, une fois constituée, soit indélébile.

Un cas de sclérodermie diffuse. Amélioration considérable par le traitement thyroïdien.

(N° 110.)

La thérapeutique par les extraits d'organes offre encore matière à de nombreuses discussions. En dehors des myxœdémateux chez lesquels l'action du corps thyroïde paraît certaine, les résultats obtenus laissent prise au doute. Les rapports indiscutables que la sclérodermie présente, dans certains cas, avec les affections consécutives aux altérations du corps thyroïde, ont engagé un certain nombre d'auteurs à utiliser le traitement opothérapique chez les malades qui en sont atteints. Les résultats ont été contradictoires. Alors que Friedheim, Franke, Schaeffer, Neisser, Marty, Sthernthall, Raymond, Weiss, n'ont obtenu aucune amélioration ou ont été forcés, par suite des accidents dus au traitement, d'interrompre celui-ci, Lustgarten, Pisko, Grünfeld, Sachs, Gakimoff, Dreschfeld, Osler, Lancereaux ont obtenu des améliorations et même des guérisons.

Dans un cas de sclérodermie indiscutable, à marche nettement progressive, à allure très grave, mais encore à la période œdémateuse de l'affection, nous avons pu, grâce à un traitement thyroïdien prolongé pendant plusieurs mois, non seulement enrayer les progrès de l'affection qui devenait menaçante pour la vie, mais obtenir une amélioration très prononcée, comme le montrent, d'une manière évidente, les photographies annexées à notre travail. Nous pensons donc que le traitement thyroïdien, qui est souvent bien supporté lorsqu'on le manie avec prudence, doit être toujours essayé dans cette affection, très rebelle à toute médication, comme on le sait.

Sclérodermie diffuse. Traitement thyroïdien. Guérison. Présentation de la malade.

(N° 118.)

Il s'agit de la même malade dont l'histoire a fait le sujet de la communication précédente (110). Le traitement thyroïdien, continué pendant plusieurs mois, avait

amené une disparition complète de tous les symptômes à tel point qu'en présentant la malade à la Société médicale des hôpitaux, il nous parut possible de parler de guérison.

XI. — AFFECTIONS DU SQUELETTE

Deux cas de maladie osseuse de Paget avec examen anatomique.
(N° 91.)

L'évolution clinique, assez semblable dans les deux cas, a été fort lente, progressive, et a abouti à la déformation générale du système osseux. Épaississement considérable des os du crâne, courbures arquées des clavicules, des os des membres, plus marquées aux os de l'avant-bras pour le membre supérieur; également sur les fémurs et les tibias pour les membres inférieurs; les tibias présentant l'aspect en fourreau de sabre décrit par M. Lannelongue dans la syphilis héréditaire. Cyphose très accentuée de la colonne vertébrale. Les radiographies ont dans un cas montré, outre les déformations osseuses, l'incrustation calcaire des artères des membres, ainsi devenues apparentes[1]. De ces deux malades l'un succomba à la tuberculose pulmonaire, l'autre au syndrome d'insuffisance cardio-rénale. Tous deux avaient antérieurement contracté la syphilis.

L'étude approfondie que nous avons faite des lésions du système osseux, encore mal connues dans cette forme morbide, peut être résumée de la manière suivante :

Les lésions du tissu osseux consistent essentiellement dans une transformation spongieuse alvéolaire ou trabéculaire du tissu compact des os, transformation qui paraît s'effectuer par l'agrandissement des cavités vasculaires et médullaires préexistantes et d'où résulte un bouleversement complet de la texture primitive de l'os.

Le mécanisme de cet agrandissement des cavités médullaires, nous paraît expliqué par les apparences constatées sur nos coupes, d'une attaque du tissu osseux par des cellules jouant le rôle d'ostéophages, cellules polygonales et myéloplaxes, éléments connus comme doués de propriétés phagocytaires et même parfois désignés sous le nom caractéristique d'ostéoclastes. Leur disposition en couronne au pourtour des trabécules osseuses, les logettes, les encoches qu'elles se creusent dans le tissu qui paraît disparaître à leur contact et qui en certains points n'est plus représenté que par de minces vestiges, tous ces détails nous semblent démonstratifs. Il se forme ainsi des cavités aréolaires pourvues de vaisseaux, qui sont évidemment les anciens canaux de Havers agrandis par résorption de leurs parois. Les cavités ainsi agrandies sont comblées par un tissu de sclérose, tissu de remplissage venant tenir la place du tissu osseux disparu et représentant en somme une action secondaire semblable à celles que l'on retrouve dans un grand nombre de scléroses viscérales.

Il y a donc en premier lieu un processus de raréfaction osseuse très actif. On conçoit mal au premier abord qu'il se montre dans une affection où l'augmentation du

1. L'observation de ces malades, qui a paru dans la thèse de notre élève Negellen, « La maladie osseuse de Paget » (*Thèse de Paris* 1908), est accompagnée de photographies et de radiographies mettant ces détails en évidence.

volume des os constitue le symptôme le plus caractéristique. L'altération de structure des lamelles osseuses vient expliquer cette contradiction apparente. Dans celles-ci. en effet, on est frappé par la rareté ou plutôt l'espacement des cellules osseuses qu'elles renferment. Si ces cellules paraissent rares dans le tissu c'est qu'elles se trouvent écartées par la production surabondante de substance fondamentale intercellulaire, élaborée vraisemblablement en quantité excessive. Et c'est ainsi que doit s'expliquer l'hypertrophie de ces os, qui ne présentent en aucun point de proliférations cellulaires actives, périostées ou médullaires pouvant rendre compte de l'hypergenèse de tissu osseux nouveau, alors qu'au contraire ils montrent un processus de résorption particulièrement intense. C'est la combinaison de ce double travail, épaisissement désordonné de la substance osseuse des travées, resorption de ces mêmes travées au niveau des espaces médullaires et des conduits vasculaires, qui produit cette irrégularité, cette atypie du tissu osseux dans les os ainsi altérés. De ces deux actions nous pensons que la première est le processus de résorption de la substance osseuse, et que l'épaississement de la substance fondamentale osseuse est un phénoméne secondaire de compensation organique suscité par la fragilité menaçante de l'os raréfié. Si, en effet, nous considérons la répartition et le siège prédominant des lésions, nous les voyons s'établir surtout dans les points du systéme osseux où s'exercent à leur maximum les efforts mécaniques nécessitant une solidité plus grande du support osseux (diaphyses des os longs).

Quant à la pathogénie de ces lésions, elles ne présentent à aucun degré le caractère phlegmasique, mais affectent plutôt l'apparence de troubles dystrophiques. On peut à ce point de vue invoquer l'action des lésions d'artérite généralisée, si prononcées chez ces malades, et se demander si l'altération osseuse ne peut être rangée à côté des scléroses viscérales dans le domaine des lésions de l'artério-sclérose. Mais la rareté de la maladie de Paget comparée à la banalité de l'artério-sclérose est peu en faveur de cette opinion.

En outre, et bien plus fréquemment, les lésions osseuses du rhumatisme chronique sont associées à cette même artério-sclérose et elles présentent justement des caractéres presque entièrement contraires à ceux de la maladie de Paget; prédominance des lésions aux extrémités articulaires, avec intégrité des diaphyses; prédominance sur les os des extrémités; formation de tissu compact, éburné, etc., toutes ces particularités sont l'opposé de celles que nous avons décrites dans la maladie de Paget.

Nous sommes plutôt tenté, tenant compte de l'étiologie syphilitique trés nette chez nos malades, d'y voir le facteur pathogénique prédominant. Nous avons à ce point de vue comparé les lésions de l'ostéite raréfiante syphilitique avec celles de la maladie de Paget, et montré leur grande analogie.

Nous avons, dans des travaux ultérieurs, développé, avec preuves cliniques et thérapeutiques à l'appui, cette idée de l'origine syphilitique de la maladie de Paget, confirmant ainsi les vues émises à ce sujet par les professeurs Fournier, Lannelongue et Gaucher (116-119).

TABLE DES MATIÈRES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PREMIÈRE PARTIE

TRAVAUX D'ENSEMBLE SUR LES TUMEURS ET LE CANCER

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX DIVERS CONCERNANT LES TUMEURS ET LES CANCERS

TROISIÈME PARTIE

MALADIES DU SANG ET DES ORGANES HÉMO- ET LYMPHOPOIÉTIQUES

QUATRIÈME PARTIE

MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES

CINQUIÈME PARTIE

MALADIES GÉNÉRALES ET INTOXICATIONS

SIXIÈME PARTIE

AFFECTIONS DES ORGANES

68 774. — Imprimerie Lahure, rue de Fleurus, 9, à Paris.